

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

n° 100

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et Soutenue le Mercredi, 22 Décembre 1909 à 1 heure

Par **Henri LEW**

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Bialystok (Russie), le 16/24 décembre 1878

La réaction hémolytique de Bordet ET la recherche des opsonines EN CHIRURGIE

Président : M. SEGOND, professeur.

*Juges { M. M. LEJARS, professeur,
PIERRE DUVAL, PROUST, agrégés.*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, Rue Casimir-Delavigne, et Rue Monsieur-le-Prince, 12

1909

001

100

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

N^o

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et Soutenue le Mercredi, 22 Décembre 1909 à 1 heure

Par **Henri LEW**

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Bialystok (Russie), le 16/24 décembre 1878

La réaction hémolytique de Bordet

ET

la recherche des opsonines

EN CHIRURGIE

Président : M. SEGOND, professeur.

*Juges { M M. LEJARS, professeur,
PIERRE DUVAL, PROUST, agrégés.*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, Rue Casimir-Delavigne, et Rue Monsieur-le-Prince, 12

1909



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	DEJERINE
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	PIERRE MARIE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	HARTMANN
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	GILBERT
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée	CHAUFFARD
	ROGER
Clinique médicale	HAYEM
	DIEULAFOY
	DEBOVE
	LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	PIERRE DELBET
	QUENU
	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
	PINARD
Clinique d'accouchements	BAR
	RIBEMONT-DES
	SAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agrévés en exercice

MM.			
AUVRAY	CUNÉO	LAUNOIS	NOBÉCOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON FERN.	DUVAL PIERRE	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LEPER	RENON
BROCA ANDRÉ	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET ANDRÉ	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBÉ MARCEL	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

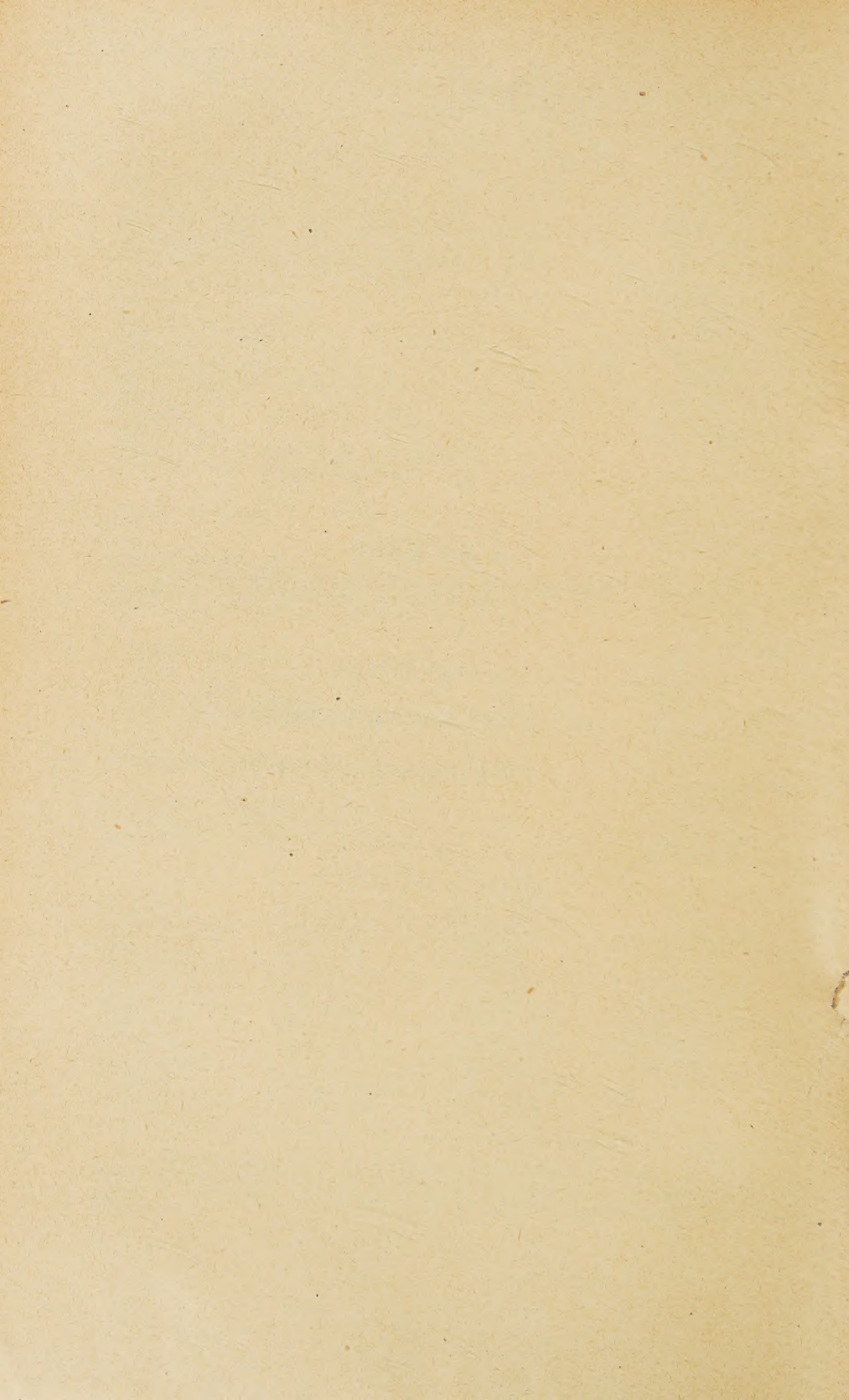
Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON ONCLE

LE DOCTEUR LAZARE KLEIN

faible hommage d'éternelle gratitude.



A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR SEGOND
PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE
A LA FACULTÉ
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON TRÈS-CHER MAÎTRE

M. LE DOCTEUR E. ROCHARD
CHIRURGIEN DE L'HOPITAL ST-LOUIS
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

en signe de profonde et respectueuse affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554632_0047

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat 1901-1902: M. le Professeur ROGER.

— 1902-1903: M. le Docteur CAUSSADE.

— 1904-1905: M. le Docteur MICHON.

Internat provisoire, 1903-1904: M. le D^r CHASLIN

Internat 1905-1906: M. le Docteur POTHERAT.

— 1906-1907: M. le Docteur ARROU.

— 1907-1908: M. le Docteur ROCHARD.

— 1908-1909: MM. les Docteurs MICHAUX
et BEURNIER.

A MON MAÎTRE ET AMI

M. LE DOCTEUR LENORMANT.

INTRODUCTION

Après une période au cours de laquelle on s'était principalement attaché à l'étude des altérations pathologiques portant sur le nombre et la qualité des *éléments figurés* du sang, la science médicale, en ces dernières années, s'est enrichie de nouvelles méthodes de recherches, se préoccupant surtout des *substances solubles* contenues dans le sérum sanguin et qui paraissent jouer un rôle capital, aussi bien dans la défense de l'organisme contre l'infection que dans la création de l'état d'immunité. A côté de la *théorie cellulaire* de l'immunité, attribuant le rôle capital aux cellules de l'organisme, s'est créée une *théorie humorale*, négligeant — probablement par trop — le rôle des cellules et attribuant une importance première aux substances solubles se formant dans le sang. Quelle que soit la part de vérité que chacune de ces théories contient — et la vérité biologique est assez complexe pour qu'on ne puisse a priori en exclure aucune — les recherches auxquelles elles ont donné naissance ont fourni un cer-

tain nombre de *résultats pratiques*, et ce sont ces résultats pratiques — dans leurs *applications chirurgicales* — que nous avons l'intention d'étudier. Nous croyons, en effet, que pas plus que le médecin, le chirurgien n'est en droit de se désintéresser de ces progrès de l'art de guérir, si éloignés qu'ils paraissent tout d'abord de sa sphère d'action quotidienne.

Certes, il ne faut rien exagérer et nous ne voudrions pas qu'on se méprît sur l'importance relative que nous-même attachons aux recherches de cet ordre. Nous sommes profondément convaincu que de longtemps encore, en pathologie chirurgicale surtout, le diagnostic de laboratoire ne pourra, dans la grande majorité des cas, que servir d'auxiliaire au diagnostic clinique. Malgré l'apparence de précision redoutable que donne au diagnostic de laboratoire le fait qu'il s'exprime en chiffres, en pourcentages, en constatations en quelque sorte tangibles et palpables, nous croyons qu'il ne faut pas trop s'en laisser imposer. Les hommes de laboratoire sont enclins parfois à exercer leur ironie sur le « *flair clinique* » ; il y aurait un gros livre — et assez amusant — à écrire sur le *facteur personnel* au laboratoire, sur les *erreurs*, les *à-peu-près* du laboratoire, sur les *coups de ponce* (et nous ne parlons, bien entendu, que des involontaires) du laboratoire. Le *flair clinique* — qui n'est en réalité que le savoir aidé d'un don d'observation affinée — aura le plus souvent tranché le problème avant d'avoir eu recours à des recherches souvent fastidieuses. Néanmoins, nous croyons que le chirurgien a le devoir de se préoccuper

de ce que ces recherches peuvent, en de certains cas bien étudiés — ajouter de précision et de certitude à ses conclusions cliniques et qu'il ne lui est pas permis d'en ignorer les principes et les résultats déjà acquis. Le chirurgien moderne n'est pas le pur manœuvre qu'était le barbier, son ancêtre; et médecin avant tout, rien de ce qui est médical ne doit lui être étranger.

Nous avons divisé notre travail en deux parties. Dans la première, nous avons étudié surtout la *réaction du complément* de Bordet-Gengou et ses applications en chirurgie au diagnostic de l'échinococcose, de la syphilis et de quelques autres affections. Nous avons indiqué ensuite les résultats à peine ébauchés de l'étude d'autres substances (précipitines, hémolysines, antitrypsines) contenues dans le sérum de certains malades. Dans la deuxième partie, nous avons étudié la *méthode opsonique*; dans ses applications chirurgicales, et nous avons exposé les résultats des recherches personnelles que nous avons entreprises à l'aide de cette méthode dans le domaine des affections chirurgicales intéressant le péritoine. Nous avons cherché surtout, au cours de cette étude, à être aussi impartial que possible et nous nous excusons par avance de l'apparence d'indécision que cette impartialité même imposera souvent à nos conclusions.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LA RÉACTION HÉMOLYTIQUE DE BORDET-GENGOU

Ses principes. — Sa technique générale.

La réaction hémolytique de Bordet-Gengou a été exposée maintes fois, au cours de ces dernières années, dans tous les détails de ses fondements biologiques et de sa technique. Mais le plus souvent ces descriptions se sont encombrées de tant de détails de théorie, de tant de discussions de doctrine, qu'il nous paraît indispensable de donner ici — en prenant bien garde de nous lancer dans des considérations théoriques dépassant notre compétence — un bref résumé des faits qui sont à la base de cette méthode de recherches et de définir les termes dont elle se sert. Aussi bien la synonymie multiple est-elle devenue la plaie de cet ordre de recherches et est-il, avant tout, indispensable de s'entendre sur la valeur des mots. Pour des détails plus complets sur cette question, nous prions le lecteur de se reporter à une bonne « monographie clinique » de

M. Armand-Delille, sur le « Mécanisme de l'Immunité ».

Le point de départ de toutes les recherches et de toutes les théories sur les substances apparaissant dans le sérum sanguin à la suite de la pénétration dans l'organisme d'une substance organique étrangère (bactérie, toxine végétale ou animale, globules rouges d'une espèce différente, etc.) a été le *phénomène* dit *de Pfeiffer*. On sait en quoi il consiste. Lorsqu'on injecte dans le péritoine d'un cobaye une culture jeune de vibrions cholériques, ces microbes s'y développent avec rapidité et déterminent bientôt la mort de l'animal; si nous prélevons une goutte de la sérosité péritonéale et que nous l'examinions au microscope, nous y voyons des microbes bien vivants, mobiles et isolés les uns des autres. Répétons la même expérience avec un cobaye auquel on a eu soin d'injecter au préalable une culture de vibrions cholériques atténuée par la chaleur; l'animal ne mourra pas, et une gouttelette de l'exsudat péritonéal nous montrera les microbes agglutinés en tas immobiles, détruits en partie — ce sont les phénomènes de *l'agglutination* et de la *bactériolyse*. De même, *in vitro*: si nous mélangeons à une émulsion de vibrions cholériques bien vivants une quantité égale de sérum de cobaye « neuf », les microbes continueront à y vivre et à se développer; au contraire, l'addition de sérum de cobaye « vacciné » déterminera l'agglutination, l'immobilisation et la transformation en boule des vibrions contenus dans l'émulsion.

Nous disons que la *vaccination* préalable du cobaye

a provoqué l'apparition, dans son sérum et dans ses humeurs, de *substances agglutinantes et bactériolytiques*; ce sont les *anticorps* fabriqués par l'organisme pour lutter contre l'*antigène* — en l'espèce, le vibron cholérique. Cet antigène peut, en effet, être tout autre chose qu'une bactérie pathogène. Dans ses recherches capitales de 1899 et de 1901, Bordet a montré que par l'introduction de globules rouges d'une espèce animale donnée dans un autre organisme animal, on y provoque l'apparition d'anticorps ayant la propriété de détruire, d'« hémolyser » ces globules et ces globules seulement. Si l'on fait à un cobaye un certain nombre d'injections successives de petites doses (5 cc.) de globules de lapin; le sérum de ce cobaye acquerra la propriété d'« hémolyser » les globules de lapin, c'est-à-dire, en termes plus clairs, de provoquer en milieu isotonique la diffusion de l'hémoglobine hors de ces globules et, par conséquent, d'amener la coloration rouge uniforme du milieu. Notons que c'est là un *pouvoir hémolytique acquis*: normalement les globules rouges de lapin peuvent très bien vivre dans le sérum de cobaye; mais il existe un pouvoir hémolytique naturel du sérum de certaines espèces pour les globules de certaines autres, ainsi chien pour cobaye, homme pour lapin, etc.; le sérum d'anguille est hémolytique pour les globules de tous les mammifères.

Mais que sont exactement ces substances hémolytiques, bactériolytiques et quel est leur mode d'action? Il a fallu toute une série de recherches de Bordet, d'Ehrlich, de Sachs, pour ne citer que les toutes prin-

ci-pales, pour arriver à pénétrer plus intimement dans la connaissance de ces faits biologiques complexes. Et tout d'abord, le *pouvoir hémolytique ou bactériolytique d'un sérum paraît résulter de l'action combinée de deux substances différentes*. La différence pratique capitale entre ces deux substances, celle qui permet de les séparer, est *qu'elles sont détruites par la chaleur à des températures différentes*. Prenons, par exemple, un sérum de lapin préparé, hémolytique pour les globules de mouton — un sérum lapin-antimouton, pour parler en abrégé — et chauffons-le aux environs de 55 degrés pendant une demi-heure. Le sérum aura perdu ses propriétés hémolytiques — il aura été *inactivé*. Et cependant, son pouvoir hémolytique n'aura pas entièrement disparu. Si nous lui ajoutons une petite quantité de sérum neuf provenant d'un animal quelconque — voire même d'un mouton — nous le verrons de nouveau retrouver ses propriétés hémolytiques vis-à-vis des globules de mouton. Le sérum lapin anti-mouton contenait donc, avant d'être chauffé, deux substances : l'une qui a été détruite par la chaleur à 55 degrés, qui est indispensable à la production de l'acte de l'hémolyse mais qui est contenue dans n'importe quel sérum neuf ; l'autre qui a résisté au chauffage à 55 degrés et à qui seule appartient le caractère de spécificité que nous avons attribué au sérum hémolytique. La première de ces substances, celle qui est commune à tous les sérums neufs, est *l'alexine* ou encore le *complément* ; la deuxième est la *sensibilisatrice*, ou encore le *fixateur*, ou encore *l'ambocepteur*. Nous allons expliquer ces divers noms.

Lorsque nous avons mélangé nos globules de mouton à notre sérum hémolytique inactivé par le chauffage, nous avons vu qu'aucune hémolyse ne se produisait; cependant, les globules de mouton ne sortent pas indemnes de cette épreuve. Si, par lavage et centrifugation, nous les séparons de notre sérum, et les mélangeons à une petite quantité de sérum neuf quelconque — habituellement inactif — nous les verrons rapidement hémolysés. C'est donc qu'ils ont été « *sensibilisés* », en quelque sorte, *mordancés* par leur contact avec le sérum hémolytique et ce mordantage a permis à l'alexine contenue dans le sérum neuf d'agir sur eux. De plus, non seulement ils ont fixé la substance sensibilisatrice du sérum hémolytique, mais encore ils *l'ont prise toute entière*: ce sérum — après son mélange avec les globules — ne pourra plus être réactivé pour agir sur des globules frais. De même, dans le mélange que nous avons fait de globules sensibilisés et de sérum neuf, si nous reprenons ce sérum — qui aura aidé à l'hémolyse des globules — et que nous voulions nous en servir pour réactiver un sérum hémolytique quelconque, nous verrions qu'il ne possède plus ce pouvoir réactivant — *l'alexine* ou le *complément* a été *dévié par les globules sensibilisés*. Reprenons et résumons les données qui nous ont été fournies par ces diverses expériences:

1°) Il existe dans tous les sérums une substance *thermolabile*, c'est-à-dire détruite par la chaleur à 55 degrés, dont la présence est indispensable pour permettre l'action d'un anticorps spécifique quelconque

(bactériolysine, hémolysine, antitoxine, etc.). La quantité de cette substance contenue dans une quantité donnée de sérum est limitée et elle est épuisée tout entière lorsqu'elle a concouru, dans un mélange à doses convenables, à produire une action lytique quelconque. Cette substance a été nommée tour à tour *lalexine* par Buchner qui la croyait d'origine leucocytaire, le *complément* par Ehrlich et ses élèves, parce qu'elle complète l'action de l'anticorps, la *cytase* par Metchnikoff, qui la croit être un ferment agissant sur les phagocytes. Ces trois mots sont synonymes; nous nous servirons surtout du mot complément.

2°) Il existe dans le sérum des animaux vaccinés contre un antigène donné, une substance rigoureusement *spécifique*, *thermostable*, c'est-à-dire, résistant au chauffage jusqu'à 70 degrés, agissant par l'intermédiaire du complément, et *se fixant* entièrement sur l'antigène auquel elle est destinée. Cette substance a reçu le nom de *sensibilisatrice* (Bordet), parce qu'elle attaque l'antigène à la manière d'un mordant de teinture, pour permettre l'action de l'alexine, de *fixateur* (Morgenroth), d'*ambocepteur* (Ehrlich), parce qu'elle sert d'intermédiaire entre l'antigène et le complément. Nous nous servirons surtout du terme « sensibilisatrice ».

Il est aisé de comprendre maintenant le mécanisme de cette « réaction de déviation du complément » que nous devons aux beaux travaux de Bordet et Gengou. Puisque l'alexine est entièrement fixée dans un mélange à doses convenables d'antigène et d'anticorps spéci-

fiques, il nous suffirait de démontrer dans un tel mélange l'absence d'alexine libre pour avoir en même temps la preuve que l'antigène et l'anticorps en présence se conviennent mutuellement. Si nous connaissons l'antigène, nous pourrions en déduire la nature de l'anticorps — et c'est là la méthode de diagnostic clinique que l'on emploie, par exemple, pour le diagnostic de l'échinococcose ou de la syphilis; si nous connaissons l'anticorps, nous pourrions en déduire la nature de l'antigène et c'est là une méthode de différenciation bactériologique, actuellement fort appréciée par les bactériologistes. Mais comment démontrer l'absence dans un mélange donné d'alexine libre? C'est là qu'intervient la notion de l'unité de l'alexine; puisque c'est la même substance qui intervient pour compléter une action lytique quelconque, il suffira de montrer que le sérum qui a fourni l'alexine au premier mélange n'est plus capable d'intervenir comme complément dans un nouveau système lytique facile à apprécier — par exemple, un système hémolytique — pour en conclure qu'il a été privé de son alexine, que son complément a été dévié.

. Nous pouvons donc établir la technique schématique suivante pour la méthode de Bordet. Nous soupçonnons le sérum d'un individu quelconque de contenir des anticorps correspondants à un antigène que nous connaissons. Nous opérons dans un tube un mélange en certaines proportions de l'antigène, du sérum suspect, dans un autre tube témoin un mélange dans de mêmes proportions d'antigène et de sérum normal; au

bout d'une heure d'étuve (pour permettre au contact de l'antigène et de l'anticorps d'agir) nous ajoutons dans ces tubes un *système hémolytique quelconque inactivé*, par exemple quelques gouttes du sérum chauffé d'un lapin anti-mouton et des globules de mouton. Si le sérum suspect contient bien les anticorps correspondants à l'antigène, les deux se seront combinés en fixant l'alexine du sérum et le système hémolytique se montrera inactif; par contre, dans le tube témoin, l'alexine sera libre et l'hémolyse se produira. La réaction sera dite *positive*; dans le cas contraire, l'hémolyse sera pareille dans les deux tubes: la réaction sera *négative*.

Si ce procédé schématique était applicable en pratique, la méthode de Bordet serait d'une simplicité admirable et son application deviendrait rapidement courante. Malheureusement, il est un grand nombre de causes d'erreur, contre lesquelles il faut au préalable s'assurer, et ces opérations préliminaires compliquent singulièrement l'expérience schématique que nous avons esquissée.

1^o) *L'alexine du sérum suspect peut être inactive*. En effet, l'alexine du sérum humain notamment est excessivement variable dans son activité; par conséquent, l'hémolyse pourra être nulle, non pas parce que l'alexine a été fixée dans la combinaison antigène-anticorps, mais parce qu'elle est insuffisante dans son activité complémentaire. C'est pour éviter cet inconvénient que dans tous les procédés complets de recherche par la méthode de Bordet, le sérum suspect et le

sérum témoin sont employés chauffés à 55 degrés, donc dépouillés de leur alexine; celle-ci est fournie par du sérum du cobaye neuf, dont la teneur en complément est quasi constante.

2°) *L'antigène, à lui seul, peut dévier le complément.* Cela arrive par exemple lorsque l'antigène est fourni par un liquide de provenance humaine (dans l'échinococcose, par exemple). Un tube témoin supplémentaire devra donc nous montrer qu'un mélange d'antigène+complément+ystème hémolytique hémolyse convenablement.

3°) *Le sérum à étudier peut à lui seul, dans certaines proportions, dévier le complément;* c'est donc une nouvelle expérience de contrôle à introduire et la dose exacte de sérum à trouver qui ne suffise par elle-même à fausser l'expérience.

Nous verrons, à propos des principales applications de la méthode de Bordet, comment on arrive à régler les expériences, de façon qu'elles donnent le maximum de garanties d'exactitude. Nous verrons aussi les modifications et simplifications qu'on a tenté d'introduire dans la méthode; il apparaît jusqu'à présent que chacune de ces simplifications s'obtient au prix d'une moindre certitude dans l'exactitude des résultats. La méthode de Bordet reste en réalité une méthode de diagnostic d'application difficile, ne pouvant être utilisée que par des hommes expérimentés et outillés pour le faire en de bonnes conditions. Ceci limite singulièrement, au point de vue pratique, ses applications et, nous plaçant principalement à un point de vue chirur-

gical, nous avons le droit de formuler les conclusions suivantes :

a) La méthode de Bordet présente sa plus grande valeur pratique dans les cas surtout où on ne peut arriver à faire le diagnostic par des moyens d'examen beaucoup plus simples. Ainsi, la recherche du gonocoque dans le pus urétral nous paraîtra toujours supérieure comme moyen de diagnostic à la recherche de ses anticorps dans le sérum du malade.

b) Le diagnostic obtenu par la méthode de Bordet est un diagnostic « humoral », et non un diagnostic portant directement sur une lésion donnée. Le diagnostic positif, affirmant l'existence chez le malade d'une des grandes diathèses banales (tuberculose, syphilis, par exemple) n'exclut pas la possibilité qu'une lésion donnée ne soit de nature différente.

c) La méthode de Bordet ne semble donc, pour l'instant, devoir rendre de services réellement pratiques que dans un nombre de cas nécessairement limité.

CHAPITRE II

LE DIAGNOSTIC DE L'ÉCHINOCOCCOSE PAR LA RÉACTION DE BORDET.

L'utilisation de la méthode de Bordet pour le diagnostic de l'échinococcose chez l'homme est, à l'heure actuelle, la plus heureuse et la plus brillante de toutes les applications tentées de cette méthode. On comprend, assez facilement, d'après ce que nous venons de dire, les raisons de ce succès. Le diagnostic clinique du kyste hydatique est très fréquemment entouré de graves difficultés, et il n'est aucun moyen — sauf la ponction, qui est dangereuse, et l'incision exploratrice, qui est une opération sérieuse — pour avoir un accès direct à la lésion. D'autre part, c'est une affection assez rare pour qu'on puisse affirmer presque avec certitude qu'un malade suspect d'échinococcose et présentant dans son sang des anticorps hydatiques est bien réellement atteint de cette affection. Toutes les conditions que nous avons exigées pour qu'on puisse considérer comme réellement utile une réaction de fixation paraissent donc réunies ici pour faire triompher la méthode.

La première chose à faire pour que l'on pût penser à appliquer la méthode de Bordet au diagnostic de l'échinococcose était de démontrer l'existence chez les malades porteurs de kystes hydatiques d'anticorps spécifiques. C'est un médecin gênois, Ghedini, qui a eu le premier le mérite d'avoir recherché ces anticorps dans le sang de trois malades opérés de kystes, en employant comme antigène le liquide hydatique même de chaque malade. Mais c'est M. Weinberg qui a le mérite d'avoir érigé cette épreuve en méthode de diagnostic, d'en avoir méticuleusement réglé toute la technique, d'avoir enfin examiné un nombre considérable de cas provenant de tous les services de chirurgie de Paris. Les premières observations datent du mois de décembre 1908 et ont été communiquées par MM. Laubry et Parvu à la Société Médicale des Hôpitaux. Depuis leur nombre s'est rapidement accru ; et à la discussion soulevée à la Société de Chirurgie par M. Lejars, en mars et en juillet 1909, aucune voix discordante ne s'est élevée contre la méthode : M. Delbet, M. Guinard, M. Reclus, M. Routier ont tous, au contraire, rapporté des faits probants, montrant aussi bien les difficultés du diagnostic clinique que les services rendus par le procédé de laboratoire. Un travail d'ensemble de M. Weinberg a paru sur la question dans les Annales de l'Institut Pasteur du 25 juin 1909 ; au mois de juillet, une thèse de M. Durand (Paris) résumait tous les faits connus à cette date. Depuis, quelques nouveaux travaux ont paru, notamment un article de M. y Rosello, dans la *Presse Médicale* du 7 août 1909. Il est à re

à marquer qu'à l'étranger et en Allemagne notamment, cet ensemble de travaux, qui paraît vraiment décisif, semble à peine connu. Le seul article allemand sur la question a été publié par *Kreuter*, dans la *Munchener Medizinische Wochenschrift* de septembre 1909; il rapporte trois observations de diagnostic positif et incite les travailleurs à de nouvelles recherches sur cette question, pour lui à peine ébauchée!

Technique. — Au point de vue de la technique, la recherche des anticorps hydatiques dans le sérum d'un malade atteint d'échinococcose, se rapproche singulièrement de la technique générale idéale que nous avons indiquée pour la méthode de Bordet. Nous avons vu qu'il fallait, pour effectuer une recherche de ce genre: 1° du sérum malade; 2° un antigène aussi pur que possible; 3° du complément; 4° des globules rouges de mouton; 5° du sérum hémolytique pour les globules de mouton.

1° *Sérum du malade.* — Le sérum à examiner est souvent recueilli par ponction d'une veine du pli du coude; il est plus simple encore de poser une ventouse scarifiée, de laisser le sang pendant une heure à la température du laboratoire, de détacher le caillot et de centrifuger le tout. Nous avons vu que l'on pouvait se servir de ce sérum frais, sans le chauffer, auquel cas c'est lui qui fournit l'alexine à la réaction; dans un procédé plus lent, mais aussi plus sûr, ce sérum est *inactivé*, c'est-à-dire, chauffé au bain-marie à 55° pendant une heure; l'alexine est alors fournie par du sé-

rum de cobaye neuf. M. Weinberg fait toujours deux parts de son sérum: l'une destinée au « procédé rapide » est employée telle quelle, l'autre est chauffée.

2° *Antigène*. — Cette question de l'antigène est la plus importante au point de vue technique. La première idée qui vient à l'esprit est de se servir comme antigène, du liquide hydatique humain recueilli lors des opérations. Mais, outre qu'il est difficile de le conserver, il présente un inconvénient encore plus grave: c'est que le liquide hydatique humain amène parfois la fixation du complément même en présence de sérum sain. Donc, lorsqu'on opère avec du liquide humain, c'est là une cause d'erreur contre laquelle il est nécessaire de s'assurer. Il est plus commode de se servir de liquide hydatique de mouton, liquide qu'il est très facile de se procurer aux abattoirs. C'est de la manière de conserver ce liquide, lorsqu'il est impossible d'avoir du liquide frais, que dépend le succès de la réaction. Pour M. Weinberg, la meilleure manière de conserver l'antigène est de le dessécher dans le vide; 100 cc. de liquide donnent en général de 1 gr. 20 à 1 gr. 50 de produit sec. Au moment de s'en servir, on en dilue une petite quantité dans un volume correspondant d'eau physiologique. Cherchant à simplifier autant que possible la réaction de fixation et la rendre pour ainsi dire, plus clinique, M. Parvu a décrit, en mai 1909, un autre procédé de conservation qui consiste à faire un extrait alcoolique de liquide hydatique humain. On ajoute à 10 cc. de liquide hydatique 5 volumes d'alcool absolu et après un séjour de

20 heures à la glacière, on se débarrasse du précipité par centrifugation. La liqueur alcoolique est alors filtrée, évaporée dans le vide et le résidu, repris au moment de s'en servir par l'eau physiologique, sert d'antigène. Enfin, M. Weinberg considère comme un bon antigène le précipité dont M. Parvu se débarrasse par centrifugation après avoir traité le liquide hydatique par l'alcool. Nous avons donc trois sortes d'antigènes « de conserve » si nous osons nous exprimer ainsi : 1° Le liquide hydatique de mouton desséché dans le vide ; 2° l'extrait alcoolique de liquide hydatique et 3° le précipité obtenu en préparant cet extrait — nous pourrions l'appeler le *résidu alcoolique*. Nous verrons plus loin que l'usage de ces trois antigènes n'est pas indifférent.

M. y Rosello a essayé de se servir comme antigène de l'extrait de membrane hydatique. Déjà, Guedini avait vu que la fixation du complément ne se faisait pas en présence de l'extrait de membrane, alors même qu'elle se faisait en présence du liquide hydatique. Les résultats de M. y Rosello confirment ceux-là. Sur 10 malades présentant une réaction positive avec le liquide hydatique, 6 fois seulement la réaction était positive avec la membrane hydatique, une fois elle était négative, et trois fois légèrement positive. D'ailleurs, en injectant à des cobayes de l'extrait de membrane, M. Y. Rosello obtient des sérums qui ne fixent le complément qu'en présence d'extrait de membrane ; il suppose que les toxines secrétées par la membrane

hydatique — et par suite leurs antitoxines — diffèrent de celles contenues dans le liquide hydatique.

3° *Complément.* — Dans le procédé dit « rapide », le complément est fourni par le sérum examiné et dans les tubes témoins, par le sérum normal ; dans le procédé lent, on se sert de sérum de cobaye frais. Le complément de cobaye perd rapidement de son activité ; on peut le conserver à l'état sec.

4° *Système hémolytique.* — Le sérum hémolytique est fourni par des lapins, préparés par cinq injections successives à huit jours de distance de petites doses de globules de mouton. Ce sérum peut être conservé dans de petits tubes fermés à la flamme, ou encore à l'état sec. Au lieu d'ajouter au mélange antigène + sérum suspect + complément, un système hémolytique complet (sérum hémolytique + globules de mouton), on lui ajoute simplement des globules « sensibilisés », c'est-à-dire restés au contact du sérum hémolytique inactivé pendant une heure à l'étuve à 37°.

Ces divers éléments de la réaction réunis, il est facile de concevoir la façon dont on procède. Dans le procédé dit « rapide », par M. Weinberg, on met d'abord à l'étuve, pendant une heure, les 10 petits tubes suivants : 4 contiennent 0^{cc}2 de sérum suspect et des doses croissantes d'antigène 0^{cc}1, 0^{cc}2, 0^{cc}3, et 0^{cc}4. On complète dans chaque tube le volume à 2cc en ajoutant de l'eau physiologique. Quatre autres contiennent les mêmes proportions d'antigène et d'eau physiologique plus 0^{cc}2 de sérum normal. Enfin, les deux autres tubes contiennent, l'un du sérum malade (0^{cc}2), et de

l'eau physiologique (1^{cc}8); l'autre du sérum sain (0^{cc}2) et de l'eau; ils servent à vérifier l'existence dans ces sérums d'alexine en quantité suffisante pour hémolyser les globules rouges sensibilisés. Au bout d'une heure d'étuve, en effet, on ajoute à chacun des 10 tubes, 1 cc. de globules rouges, sensibilisés, en émulsion à 2,5 o/o, et on les remet à l'étuve pour une demi-heure. Si la réaction est positive, l'hémolyse se fera dans les 4 tubes contenant le sérum sain et les 2 tubes ne contenant pas d'antigène; elle sera nulle dans les tubes contenant l'antigène. La disposition de l'expérience est résumée dans le tableau suivant :

Numéro des tubes.	Eau physiologique.	Sérum non chauffé.	Liq. hydat.	Globules rouges.	Résultats.
1	1 ^{cc} 7	0 ^{cc} 2 (suspect)	0 ^{cc} 1	1 ^{cc}	Pas d'Hémolyse
2	1 6	0 2 id.	0 2	1	Pas d'Hémolyse
3	1 5	0 2 id.	0 3	1	Pas d'Hémolyse
4	1 4	0 2 id.	0 4	1	Pas d'Hémolyse
5	1 8	0 2 id.	—	1	Hémolyse.
6	1 7	0 2 (normal)	0 1	1	Hémolyse.
7	1 6	0 2 id.	0 2	1	Hémolyse.
8	1 5	0 2 id.	0 3	1	Hémolyse.
9	1 4	0 2 id.	0 4	1	Hémolyse.
10	1 8	0 2 id.	—	1	Hémolyse

On voit que ce procédé — qui ne demande en somme que deux heures environ — dispense de se servir de complément de cobaye; il compte pour produire l'hémolyse des globules sensibilisés dans les tubes où la combinaison antigène + anticorps ne fixe pas l'alexine sur l'alexine normalement contenue dans le sérum humain frais. Le procédé de M. Parvu est plus rapide encore; il combine l'emploi du sérum frais avec celui

de l'extrait alcoolique de liquide hydatique, extrait que l'on peut titrer une fois pour toutes avec du sérum normal pour connaître la quantité nécessaire pour permettre, en présence de 0.1 de sérum, l'hémolyse de 0^{cc}1 de globules de mouton sensibilisés. L'expérience se dispose alors comme suit :

Numéros des tubes.	Sérum suspect frais.	Extra- alcoolique.	Fau- salée.	Globules.	Résultats.
1	0 ^{cc} 1	0 ^{cc} 2	0 1	0 ^{cc} 1	Pas d'Hémolyse
2	0 1	0 3	—	0 1	Pas d'Hémolyse
3	0 1	--	0 3	0 1	Hémolyse

On porte les trois tubes à l'étuve pendant une heure et on ajoute ensuite à chacun des tubes 0^{cc}1 de globules rouges de mouton sensibilisés. Si la réaction est positive, il n'y aura aucune hémolyse dans les 2 premiers tubes (le complément aura été fixé par l'antigène) ; l'hémolyse sera totale dans le troisième tube. Ce procédé comporte deux causes d'erreur : l'une tenant à la variabilité en alexine du sérum humain, l'autre au fait que l'extrait alcoolique est un antigène infidèle, comme nous le verrons plus loin.

Lorsque le procédé rapide a donné un résultat positif, on peut s'abstenir de recourir à l'épreuve plus fastidieuse du procédé lent. Dans le cas contraire, il est indispensable d'y avoir recours. Mais ici deux expériences préliminaires sont indispensables : il faut : 1° s'assurer que ni l'antigène, ni les sérums employés (le sérum suspect et le sérum témoin) ne fixent par eux-mêmes le complément de cobaye. Dans ce but, on opère un mélange de chacun des sérums et avec une dilution

d'abord au tiers puis au quart du complément de cobaye et on ajoute des globules sensibilisés. L'hémolyse doit se faire dans tous les tubes, et on doit se servir, si possible, de la dilution au quart; 2° il faut titrer le complément de cobaye, en mélangeant à une dose constante de globules rouges sensibilisés du complément en dilution de moins en moins concentrée et en constatant la limite à laquelle son action réactivante disparaît. Ces deux épreuves faites, il faut se servir d'une dose constante maxima d'antigène hydatique (0^{cc}4), d'une dose constante minima de complément (0^{cc}1 d'une dilution au quart) et de doses croissantes de sérum malade inactivé. L'expérience définitive se dispose comme suit :

Numéros des tubes.	Eau physiol.	Sérum chauffé.	Liq. hydat.	Alexine.	Globules sensibilisés.	Résultats
1	1 ^{cc} 3	0 ^{cc} 2 (susp.)	0 ^{cc} 4	0 ^{cc} 1	1 ^{cc}	Pas d'Hémolyse
2	1 2	0 3 id.	0 4	0 1	1	id.
3	1 1	0 4 id.	0 4	0 1	1	id.
4	1	0 5 id.	0 4	0 1	1	id.
5	1 3	0 2 (norm)	0 4	0 1	1	Hémolyse
6	1 2	0 3 id.	0 4	0 1	1	id.
7	1 1	0 4 id.	0 4	0 1	1	id.
8	1	0 5 id.	0 4	0 1	1	id.

Résultats. — Les résultats fournis par la recherche des anticorps spécifiques dans le sérum des malades suspects d'échinococcose, sont parmi les plus remarquables qu'ait donnés une méthode nouvelle de diagnostic quelconque en ces dernières années. Dans sa thèse de juillet 1909, Durand avait réuni 61 observations de recherches d'anticorps hydatiques, dont 51 dues à M.

Weinberg; depuis cette époque, le nombre s'en est singulièrement accru et M. Weinberg, que nous tenons à remercier de sa bienveillante amabilité, nous a dit en être à sa 134^e expérience. Le nombre des résultats négatifs s'est naturellement accru, parce qu'on lui envoie maintenant plus fréquemment des cas présentant des signes cliniques très vagues et une possibilité éloignée de kyste. Au total, les cas où sa méthode lui a donné des déceptions sont excessivement rares, et il est extrêmement instructif de les passer en revue. Dans un cas de M. Schwartz (observ. XIII du travail des Annales de l'Institut Pasteur), un kyste hydatique énorme a donné lieu à une réaction négative; quelques jours après l'opération, la réaction était nettement positive. C'est que dans l'intervalle, M. Weinberg avait changé de technique et au lieu d'opérer uniquement avec le procédé rapide, il usait, en cas de réponse négative, du procédé lent. Un autre cas, de M. Chauffard, est d'interprétation plus difficile (ob. XVI de ce même travail). Il s'agissait d'un malade porteur d'un kyste hydatique volumineux, présentant tous les signes cliniques de l'affection et chez lequel M. Chauffard a découvert le signe des vibrations transthoraciques. La réaction de fixation fut cependant négative; ici encore, 20 jours après l'opération, qui confirmait le diagnostic clinique, la réaction était nettement positive. L'opération a-t-elle donc déterminé une sorte de réinoculation de l'organisme et une nouvelle fabrication d'anticorps? Enfin, dans un cas récent, chez une fillette de 8 ans, du service de M. Broca, M. Weinberg avait répondu

que la réaction était faiblement positive. A l'opération, il s'agissait d'une péritonite tuberculeuse des plus nettes. MM. Paisseau et Tixier, dans un article récent de la *Presse Médicale*, ont analysé ce cas et indiqué la cause d'erreur. M. Weinberg, dans ce cas, avait opéré avec les trois sortes d'antigènes conservés que nous avons indiquées; seule, la réaction avec l'extract alcoolique avait été positive et c'est sur la foi de cette réaction qu'il avait envoyé sa réponse un peu réservée. MM. Paisseau et Tixier ont contrôlé l'action de l'extract alcoolique comme antigène, en le comparant avec le liquide hydatique frais, le liquide desséché dans le vide et le résidu alcoolique. Ils l'ont trouvé notablement inférieur, donnant tantôt un résultat négatif lorsque la réaction avec les autres antigènes était positive, tantôt le contraire. Il en résulte que l'extract alcoolique préparé suivant la méthode de M. Parvu est le moins bon des antigènes en usage. Enfin, M. Weinberg insiste sur la nécessité, lorsqu'on fait usage comme antigène de liquide hydatique humain, d'instituer des expériences de contrôle, montrant qu'il ne fixe pas par lui-même le complément de cobaye.

Mais la cause d'erreur la plus difficile à éviter — et celle qui, en pratique, présente le plus grand intérêt — apparaît dans le fait *qu'il est impossible à l'heure actuelle de dire à quel moment après l'opération la réaction de fixation disparaît*. L'intérêt de cette question est considérable. On sait, en effet, à quel point les récidives de kyste hydatique sont fréquentes, de même que les coïncidences de plusieurs kystes sur un même

malade. Il serait donc de la plus grande importance, lorsqu'on constate chez un ancien porteur de kyste hydatique des signes pouvant faire penser à une récédive ou à une nouvelle localisation, de pouvoir dire si la réaction de fixation que l'on constate est signe du réveil de l'affection ou simplement une séquelle de l'ancienne. M. Weinberg a examiné à ce point de vue 21 anciens porteurs de kyste, et ses résultats sont discordants. 3 fois il a constaté une réaction nulle (dont une fois cinq mois après l'opération), 2 fois une réaction légèrement positive, 16 fois une réaction franchement positive, (dont une fois six ans après l'opération). Et il s'agissait, bien entendu, de malades ne présentant pas de signes cliniques de réinfestation hydatique. Il semble résulter des observations de M. Weinberg que dans les cas où le siège du kyste permet une ablation totale et en bloc, sans ouverture ni ponction (epiploon, muscle par exemple), la réaction disparaît beaucoup plus rapidement. Au contraire, lorsque le kyste siège dans un parenchyme, il semble y avoir réensemencement durant l'opération et, par suite, mise en circulation de nouvelles toxines et de nouveaux anticorps. A ce point de vue, la réaction du complément diffère d'avec l'éosinophilie. On sait qu'on a voulu faire de celle-ci un signe de kyste hydatique; en réalité, elle est un signe d'helminthiase et elle n'est pas absolument constante. Or, tandis que l'éosinophilie disparaît presque immédiatement après l'ablation du kyste (de même qu'en cas de mort du parasite), l'organisme, entraîné à fabriquer des anticorps, semble continuer

longtemps cette besogne, après même que le besoin ne s'en fait pas sentir. Peut-être des recherches expérimentales fixeront-elles de façon plus précise ce point important de la disparition du sang de la réaction du complément après l'ablation des kystes hydatiques.

Dans une communication toute récente à la Société de Biologie, et dont il a bien voulu nous communiquer les épreuves, M. Weinberg a poussé plus loin encore le diagnostic, par les procédés de laboratoire, du kyste hydatique. Nous dirons plus loin ce qu'est l'antitrypsine, l'index antitryptique et comment on les recherche. M. Weinberg a démontré que cette recherche permet de préciser la nature du liquide contenu dans le kyste, de dire notamment s'il est ou non suppuré. Chaque fois que le liquide a subi une altération pathologique, l'index antitryptique s'élève; lorsqu'il y a suppuration, cet index devient très élevé; l'absence d'élévation de cet index permettrait d'infirmer le diagnostic clinique souvent porté de kyste hydatique suppuré. Dans un cas de M. Labey, chez un malade du service de M. Launay, le diagnostic clinique portait : kyste hydatique suppuré; il n'y avait ni fixation du complément, ni élévation de l'index antitryptique et M. Weinberg put répondre : ni kyste, ni suppuration. A l'opération, il s'agissait d'un cancer du foie.

Quelle est, à côté de la réaction de Bordet, la valeur, au point de vue de l'échinococcose, du *précipito-diagnostic* de Fleig et Lisbonne? On sait que cette méthode est basée sur la présence, dans le sang, des malades porteurs d'échinocoques de précipitines spécifiques

ayant la propriété de troubler, dans de certaines conditions de dosage, le liquide hydatique. C'est là également une méthode de diagnostic générale qui a donné, par exemple, pour la méningite cérébro-spinale, entre les mains de Vincent, une arme de diagnostic de valeur très appréciable. Au point de vue du kyste hydatique, les recherches de Welsh et Chapman, celles de Fleig et Lisbonne tendent à prouver l'existence de telles précipitines dans le sérum des malades; mais la méthode est délicate à appliquer et donne des résultats assez variables. De même que l'éosinophilie, c'est donc là une méthode auxiliaire utile, mais sa valeur ne saurait être comparée à celle de la réaction du complément.

En résumé, l'application de la méthode de Bordet au diagnostic du kyste hydatique nous paraît être une conquête précieuse pour la chirurgie. Nous allons maintenant, mais beaucoup plus brièvement, passer en revue les autres applications qu'on a pu en faire au diagnostic d'affections intéressant le chirurgien.

CHAPITRE III

RÉACTION DE BORDET DANS LA SYPHILIS. RÉACTION DE WASSERMANN. SES APPLICATIONS CHIRURGICALES

Pour que la réaction de Bordet pût être appliquée avec quelque chance de succès au diagnostic de la syphilis, il a fallu au préalable démontrer que la réaction pouvait se faire non seulement avec l'antigène microbien lui-même, mais encore avec des extraits d'organes contenant cet agent. C'est ce que Neisser, Wassermann et Bruck démontrèrent d'abord pour la tuberculose; ce n'est qu'ensuite qu'ils eurent l'idée d'appliquer cette réaction à la syphilis, dont Schaudinn venait de découvrir le parasite, le tréponème pâle. Comme il a été encore impossible jusqu'ici d'obtenir des cultures pures de ce parasite, il faut se servir, comme antigène, d'extrait d'organes le contenant en quantité suffisante; on sait que les foies des fœtus hérédosyphilitiques sont littéralement farcis de tréponèmes. La technique générale de la réaction hémolytique sera ici encore applicable, et nous allons brièvement la résumer :

1° *Antigène*. — L'antigène ici sera l'extrait de foie d'hérédosyphilitique. On peut se servir soit d'un ex-

trait d'organe frais, à 1 pour 5 d'eau physiologique, soit d'un extrait de poudre d'organe (Levaditi). On prépare celle-ci en broyant finement l'organe, et en le desséchant dans le vide; la poudre obtenue peut se conserver un mois, et l'on n'a qu'à en dissoudre, la veille de l'expérience, environ 1 gr. dans 15 cmc d'eau physiologique pour avoir, après centrifugation, un liquide bien transparent qui sert d'antigène. Enfin, Wassermann se sert aussi d'extrait alcoolique d'organe à 1 pour 30, extrait qu'il dilue encore de 10 parties d'eau physiologique au moment de s'en servir.

2° *Le complément* sera fourni par le sérum de cobaye neuf; nous savons que le complément s'altère en 48 heures.

3° *Le sérum suspect* sera pris directement dans la veine ou recueilli par une ventouse scarifiée. Il sera « inactivé » par chauffage à 55° 4° et 5°. Le *sérum hémolytique* de lapin anti-mouton et les *globules rouges de mouton* se préparent de façon identique à celle que nous avons décrite.

Pour éviter les causes d'erreur (plus nombreuses ici, comme nous allons le voir) il est indispensable de faire deux expériences préliminaires: 1° *titrer l'activité de l'antigène*, c'est-à-dire contrôler si à certaines doses l'antigène lui-même (sans addition d'anticorps) ne dévie pas le complément et empêche l'hémolyse. On fera donc un mélange de doses croissantes (0.05, 0cc1, 0.2, 0.3, 0.4, et 0.5) d'antigène avec 0cc1 de complément, 1cc de globules et 0.1 de sérum qu'on mettra demi-heure à l'étuve. La dose immédiatement infé-

rieure à celle qui correspondra au premier tube à hémolyse incomplète, sera la dose optima (en général 0.2); 2° on devra aussi *titrer le sérum hémolytique*; dans ce but, faire un mélange à doses décroissantes de sérum hémolytique inactivé (0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05), avec 0.1 de complément et 1cc de globules. La dose correspondant au tube qui n'aura, après une demi-heure d'étuve, provoqué qu'une hémolyse partielle, sera la dose optima. Comme le sérum hémolytique se conserve admirablement à la glacière, ce titrage peut se faire une fois pour toute la dose de sérum hémolytique dont on dispose. Enfin, le titrage du complément de cobaye, à condition qu'on l'emploie frais, n'est pas indispensable; contrairement, en effet, à celui de l'homme, son activité est pour ainsi dire constante.

Ces expériences préliminaires faites, la disposition de l'expérience est facile à concevoir, d'après ce que nous avons dit. On fera dans trois tubes un mélange d'antigène, de sérum suspect, de complément, et d'eau chlorurée; trois autres tubes contiendront les mêmes éléments, mais avec du sérum normal à la place du sérum suspect; un tube témoin contiendra du sérum suspect, du complément et de l'eau physiologique (sans antigène), un autre le système hémolytique et de l'eau seulement. Au bout de trois heures d'étuve, on ajoutera dans ces divers tubes 1 dose de globules rouges et 0 cc1 de sérum hémolytique inactivé. Si la réaction est positive, les tubes où l'antigène rencontre des anticorps correspondants, c'est-à-dire les trois premiers — ne présenteront pas d'hémolyse, le complé-

ment aura été fixé. Tous les autres seront hémolysés. Voici par exemple, quelle pourrait être la disposition de l'expérience :

Numéros des tubes.	Antig.	Sérum.	Complément.	Eau physiol.	Sérum hémolyt.	Globules rouges.	Résultats.
1	0.1	0.2 (suspect)	0.1	1.5	0.1	1	Pas d'hémolyse
2	0.2	0.2 id.	0.1	1.4	0.1	1	Pas d'hémolyse
3	0.3	0.2 id.	0.1	0.3	0.1	1	Pas d'hémolyse
4	—	0.2 id.	0.1	1.6	0.1	1	Hémolyse
5	0.1	0.2 (normal)	0.1	1.5	0.1	1	Hémolyse
6	0.2	0.2 id.	0.1	1.4	0.1	1	Hémolyse
7	0.3	0.2 id.	0.1	1.3	0.1	1	Hémolyse
8	—	—	0.1	1.8	0.1	1	Hémolyse
9	—	—	—	1.9	0.1	1	Pas d'hémolyse

Le procédé de Wassermann, complexe et long, a été simplifié par divers auteurs. Tout d'abord, on peut, comme dans la réaction pour l'échinococcose, se servir de globules de mouton sensibilisés au lieu d'un mélange de sérum hémolytique et de globules. Ensuite, on peut, comme dans le procédé rapide que nous avons décrit plus haut, supprimer l'alexine du cobaye et employer le sérum humain frais (Margaret Stern); les inconvénients sont ici les mêmes, la richesse en alexine du sérum humain est trop variable et souvent trop faible. (Jousset et Paraskevopoulos, C. R. Soc. Biologie, juillet 1909). Enfin, M. Foix a décrit un procédé plus rapide encore, basé sur les hémolysines naturelles thermostables du sérum humain vis-à-vis les globules rouges du lapin. L'expérience se dispose comme suit :

Tubes	Sérum malade chauffé	Alexine de cobaye	Antigène	Eau 9 %.
1	5 gouttes	5 gouttes	5 gouttes	30 gout.
2	5 gouttes	5 gouttes	6 gouttes	30 gout.
3	5 gouttes	5 gouttes	—	30 gout.

On met pendant 2 heures à l'étude et on ajoute V gouttes d'une émulsion de sang de lapin à 10 o/o. Au bout d'une heure d'étude, il y a hémolyse dans le tube où il n'y a pas d'antigène (les hémolysines naturelles du sérum agissent sur les globules en présence du complément non fixé), il n'y en a pas dans les deux autres (le complément a été fixé). Ce procédé, appliqué assez rarement jusqu'ici, paraît donner des résultats comparables à ceux du Wassermann complet.

D'autres modifications ou simplifications ont encore été introduites dans la technique primitive, sur lesquelles nous n'insisterons pas. Signalons toutefois, dans les méthodes de *Tchernogouboff* et de *Noguchi* la substitution au système hémolytique anti-mouton d'un système hémolytique lapin anti-humain; ceci permet d'éviter la cause d'erreur résultant de la présence dans le sérum humain d'hémolysines naturelles anti-mouton, lesquelles pourraient agir même en présence d'une quantité minime de complément libre et fausser ainsi la réaction.

Une objection très grave, théoriquement, a été faite dès le début à la séro-réaction de Wassermann. C'est qu'elle n'est pas étroitement spécifique au sens habituel de ce mot dans la méthode de Bordet. En effet, au lieu de se servir d'extrait de foie syphilitique, on peut se servir de tissu hépatique d'une origine différente et obtenir les mêmes résultats; on les obtient aussi avec des extraits de viscères de cobaye, des extraits de cœur par exemple; avec des lécithines diverses (Levaditi, Porges), avec des sels biliaires (Le Sourd et Pa-

gniez). On ne peut donc assurer, dans la réaction de Wassermann, que l'antigène agit par les tréponèmes qu'il contient; il est bien plus probable que ce sont les substances lipoides du foie et les sels biliaires qui déterminent la réaction. Et cependant, le fait subsiste que cette réaction ne se produit qu'avec du sérum de sujets syphilitiques (au moins dans nos climats; les malades atteints de pian donnent la même réaction). Donc, quels que soient les fondements biologiques de la méthode de Wassermann, sa valeur pratique au point de vue du diagnostic de la syphilis reste la même.

Quelle est exactement cette valeur? Des statistiques multiples qui ont été publiées en ces dernières années, il résulte d'abord ce fait que la *valeur de la réaction positive est très grande*, et que, pratiquement, on peut être certain, chaque fois que la réaction est positive, que le sujet est syphilitique. La *valeur de la réaction négative* est beaucoup plus discutable, et la proportion de cas de syphilis avérée qui donnent des réactions négatives varie entre 54 o/o à la période initiale (Levaditi), 30 ou 40 o/o à la période secondaire et 20 o/o environ à la période tertiaire. Ce sont là, comme on voit, des proportions considérables; et il faut remarquer que la disparition de la réaction de Wassermann peut coïncider avec des lésions en activité et n'est nullement (comme on a voulu le dire) un signe de guérison.

Quelle est, dans ces conditions, la valeur chirurgicale de la réaction de Wassermann? Ce que nous venons d'en dire nous semble réduire de beaucoup l'importan-

ce du Wassermann en chirurgie. Supposons que la réaction soit négative: nous ne pourrions en conclure avec certitude que le sujet n'est pas syphilitique et nous ne serons guère plus avancés, par exemple, que lorsqu'à l'examen d'un sujet porteur d'une lésion suspecte, nous ne trouvons aucun stigmate de spécificité. Cela ne nous empêcherait évidemment pas d'avoir recours au traitement d'épreuve, si nous en voyions la nécessité; le cas serait tout pareil avec une réaction de Wassermann négative. Supposons, au contraire, que la réaction soit positive. Elle nous permet d'affirmer que le sujet a eu le syphilis, et c'est là, évidemment, une notion fort importante. Mais est-elle décisive? Nous n'hésitons pas à affirmer que, dans la grande majorité des cas, il n'en sera rien. Voyons, en effet, ce qui se présente le plus fréquemment en chirurgie, en matière de diagnostic embarrassant pouvant impliquer la syphilis. Voici un homme atteint d'une lésion de la langue; l'hésitation peut être grande de savoir si cette lésion est néoplasique ou syphilitique. Supposons que la syphilis du sujet soit prouvée: nous savons que 80 pour cent au moins des sujets porteurs de cancers de la langue sont syphilitiques. La syphilis prépare le terrain du cancer; le passage entre la lésion irritative chronique due à la syphilis et la néoprolifération due au cancer ne peut souvent être décelée que par l'examen histologique direct de la lésion. Voici un autre malade porteur de lésions ostéo-articulaires à allure torpide, indécise; on craint la tumeur blanche et on espère presque qu'il y ait possibilité de syphilis. La

réaction est positive; l'évolution néanmoins se poursuit vers l'arthrite bacillaire. Ici encore la réaction avait décelé une syphilis latente, mais la vraie coupable était une tuberculose surajoutée. Nous avons cité ces deux exemples, parce qu'ils sont fréquents et que nous les avons eus sous les yeux. Chez un malade de la ville, porteur d'une lésion de la langue, de diagnostic assez malaisé, nous avons fait pratiquer en même temps une réaction de Wassermann et une biopsie. La réaction de Wassermann fut positive; la biopsie dit: épithéliome; entre les deux diagnostics aucune hésitation n'était possible. La réaction hémolytique indiquait un état antérieur, une infection générale, une diathèse, pour ainsi dire, sans lien nécessaire avec la lésion actuelle; la biopsie portait directement sur la lésion, en indiquait avec précision et certitude la nature. Dans un travail, d'ailleurs intéressant, Karewski insiste beaucoup sur l'importance de la réaction de Wassermann en chirurgie; il cite 18 observations, où selon lui, le diagnostic n'aurait pu être fait sans la réaction hémolytique. Cependant, à la lecture de ces observations, l'on a nettement l'impression que, dans les services de chirurgie de Paris au moins, on aurait eu recours, dans presque toutes, avant toute intervention radicale, au traitement d'épreuve. Nous croyons que le rôle du Wassermann, en chirurgie, sera précisément celui-ci: d'imposer avec un peu plus d'assurance, dans un certain nombre de cas, le traitement d'épreuve, sans nulle garantie d'ailleurs que ce traitement ne puisse à l'occasion — par le retard tout au moins

qu'il apporte à l'exercice — être nuisible. Par contre, parmi les observations à réaction de Wassermann négatives, citées par Karewski, nous voyons au moins deux où cette réponse négative ne nous aurait pas empêché de poursuivre le traitement hydragyrique: ce sont un cas d'ulcère et un cas de dactylite. Un travail de *Wolfsohn* (Berliner Klin. Wochenschrift, mai 1909) ne fait, malgré les conclusions contraires de l'auteur, que nous confirmer dans les idées que nous venons d'exposer. Cet auteur a examiné au point de vue du Wassermann 33 cas de malades chirurgicaux. Chez 23 d'entre eux la syphilis était certaine — 22 ont présenté une réaction positive, 1 seule une réaction négative (il s'agissait d'une jeune fille qui avait une sténose de l'intestin de nature douteuse mais dont la syphilis était avérée par la présence de syphilides serpigneuses, en pleine évolution). Voici donc un cas où la réaction de Wassermann nous donne un renseignement sûrement erroné. Les dix autres malades étaient suspects — 6 fois la réaction fut positive, 4 fois négative. Parmi les six cas positifs — il s'agissait, dans l'un d'eux, d'un malade qui présentait des signes que l'on pouvait attribuer à une tumeur cérébrale. On dit donc, après la réaction de Wassermann: gomme cérébrale. Or, à l'autopsie, on ne trouve rien au cerveau; par contre, on découvre, au niveau de la fourchette sternale, une petite gomme musculaire. Donc, ici encore, la réaction de Wassermann n'a servi qu'à induire en erreur.

Parmi les observations de *Karewski*, l'une concerne

une jeune fille opérée avec le diagnostic d'angiocholite calculeuse et qui, en réalité, présentait un foie syphilitique. Nous croyons que c'est dans les cas de syphilis des viscères profonds que la réaction de Wassermann pourrait, en effet, parfois être utile. C'est ainsi qu'en faisant une réaction du complément pour un malade suspect d'échinococcose, M. Weinberg put, en même temps, se convaincre que le Wassermann était positif et il s'agissait, en effet, d'un gros foie syphilitique. MM. Esmein et Parvu, dans certaines cirroses syphilitiques, ont trouvé une réaction de Wassermann positive avec le sérum du malade et plus nette encore avec le liquide d'ascite. De cette prédominance des anticorps dans le liquide d'ascite, ils concluent qu'il s'agissait bien, dans leur cas, de syphilis évoluant au niveau du foie. Cette conclusion est peut-être prématurée. Nous avons vu, dans le laboratoire de M. Weinberg, un liquide d'hydrocèle donnant un Wassermann nettement positif; il serait peut-être prématuré d'en conclure que cette hydrocèle est syphilitique. Le fait, néanmoins, est intéressant et mérite des recherches plus approfondies.

Quoi qu'il en soit et pour conclure, la réaction de Wassermann en chirurgie est appelée évidemment à rendre des services, mais dans la majorité des cas, elle devra céder le pas à la biopsie directe des lésions ou même à cette vieille méthode de diagnostic, si irrationnelle mais si précieuse, le traitement d'épreuve.

CHAPITRE IV

LA RÉACTION DE BORDET DANS QUELQUES AUTRES AFFECTIONS CHIRURGICALES.

La réaction du complément a été appliquée à un certain nombre d'autres affections intéressant le chirurgien; mais ces applications, de façon générale, ne nous paraissent pas avoir la même valeur pratique que celles que nous avons étudiées dans les deux précédents chapitres. Aussi nous allons très-rapidement les passer en revue.

Tuberculose. — La déviation du complément dans la tuberculose a été recherchée par *Wassermann et Citron*, en opérant avec des produits tuberculeux divers. Cette déviation ne se produit que très difficilement; d'après les auteurs que nous venons de citer, on ne la constate guère de façon nette qu'avec le sérum des malades qui viennent de subir une injection de tuberculine. A ce moment, les anticorps apparaissent dans le sérum, pour disparaître rapidement. *M. Armand Delille* a comparé la valeur de la cuti-réaction

et de la réaction du complément; les deux concordent parfaitement dans leurs résultats; une seule fois, chez un malade nettement suspect, la réaction du complément était positive, la cuti-réaction négative. MM. *Simon et Hans* ont recherché les anticorps tuberculeux par la méthode de Bordet, dans 24 cas de tuberculoses diverses, avec de bons résultats; M. *Slatneanu* les a recherchés et trouvés dans les exsudats pleuraux et péritonéaux d'origine tuberculeuse. M. *Marmorek*, lui, pratique la déviation du complément en se servant comme anticorps de ceux contenus dans son sérum antituberculeux et comme antigène — des produits suspects de malade. Plus l'hémolyse est faible — plus il y a d'antigène dans les produits examinés et plus le malade est intoxiqué.

En somme, et nous plaçant au point de vue chirurgical surtout, le diagnostic de la tuberculose par la méthode de Bordet ne nous paraît pas appelé à rendre des services; même en tant que méthode de laboratoire, elle nous paraît inférieure — vu ses difficultés d'application et la nécessité souvent d'injecter de la tuberculine au malade — aux méthodes plus simples de la cuti, et de l'ophtalmoréaction.

Streptococcies. — La recherche des anticorps dans le sérum de lapins infectés d'erysipèle à streptocoques a été faite d'abord par *Ciucu* (de Bucarest). Chez l'homme, M. *Mariano Castex* a démontré la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum de 21 malades atteints de streptococcies diverses: érysipèle, abcès streptococciques, arthrites purulentes, fièvre

puerpérale. Notons qu'il a trouvé la réaction négative dans la scarlatine.

La constatation d'anticorps anti-streptococciques dans le sérum des malades infectés et la possibilité de les déceler présentent un certain intérêt au point de vue biologique. Au point de vue pratique, il semble que le diagnostic de streptococcie puisse se poser beaucoup plus simplement par la recherche directe du microbe dans le pus ou les sécrétions pathologiques ou même dans le sang. Si la méthode de Bordet acquérait un jour une précision suffisante pour permettre, non seulement de déceler les anticorps, mais encore de les doser, en quelque sorte, d'en mesurer la puissance défensive, les services rendus par elle dans cet ordre d'idées, seraient évidemment plus précieux, surtout dans les cas d'infection sanguine générale. Pour le moment, la méthode de Bordet ne peut être érigée encore en méthode de pronostic; et en tant que méthode de diagnostic, on possède, dans les cas qui nous occupent, des méthodes plus simples et plus sûres.

Gonococcie. — La recherche par la méthode de Bordet des anticorps gonococciques a été d'abord faite sur le lapin immunisé par des injections successives de gonocoque par *Teague et Torry*. Ces auteurs ont opéré avec sept races de gonocoques différentes et ils ont constaté que les anticorps d'un sérum immunisé contre une race donnée pouvaient être sans action sur les gonocoques d'une race différente; pour avoir une réaction constante, il fallait opérer soit avec un sérum polyvalent, soit se servir comme antigène d'un extrait

de plusieurs races. *Muller* (Congrès international de dermatologie, 1908) a recherché et trouvé ces anticorps chez l'homme.

Ici encore, il nous paraît inutile d'insister sur la facilité incomparablement plus grande — au point de vue pratique — de la recherche directe du gonocoque dans le pus urétral. De même, nous ne pensons pas qu'il faille attendre la disparition de ces anticorps dans le sang pour déclarer le malade délivré de ses gonocoques; nous savons combien longtemps après la disparition de l'antigène dans l'organisme, les anticorps y peuvent persister.

Cancer. — Nous parlerons, au chapitre suivant, à propos de la question du diagnostic biologique du cancer, des tentatives faites pour appliquer la méthode de Bordet au diagnostic du cancer.

Mycoses. — Au cours de ces dernières années, un nouveau chapitre paraît être né à la pathologie médico-chirurgicale. Il s'agit d'un nombre de cas probablement plus considérable qu'on ne le pensait jusqu'ici, qui étaient considérés tantôt comme des tuberculoses rebelles, tantôt comme des lésions syphilitiques (parce qu'ils guérissaient par le traitement ioduré), mais qui relèvent en réalité de l'infection de l'organisme par certains parasites appartenant à la classe des champignons. On groupe ces cas sous le nom générique de *mycoses*, et parmi ces champignons, celui qui paraît le plus répandu, celui dont on a, en tout cas, le plus grand nombre d'observations, est le *sporotrichum Beurmani*. A côté de lui se placent l'*Hemispora*

stellata (MM. Gougerot et Caraven), dont on connaît déjà trois cas, l'*Oospora bovis*, le *discormyces* et d'autres parasites encore peu connus; dans un groupe voisin, enfin, rentrent les mycoses connues depuis longtemps, l'actinomycoïse et la botryomycoïse. La recherche des anticorps spécifiques dans le sérum des malades présentant ces affections a permis de constater ce fait biologique intéressant — que les anticorps correspondant à l'une de ces mycoses fixent le complément en présence d'antigènes provenant d'une mycoïse voisine. La méthode de Bordet permettrait donc, même en l'absence d'une culture pure du champignon en cause, de porter le diagnostic général de mycoïse et d'instituer le traitement en pareil cas souverain, le traitement ioduré. Comme la culture de ces divers champignons est longue et difficile, comme ces affections, par elles-mêmes sont rares, la méthode de Bordet aurait donc trouvé là une de ses applications les plus heureuses, si MM. Vidal et Abrami n'avaient pas décrit, dans ces affections, une séro-réaction beaucoup plus facile à réaliser, la *sporo-agglutination*. En isolant les spores du mycélium dans une culture de sporotrichum, ces auteurs ont vu que le sérum des malades atteints de sporotrichose réalisait l'*agglutination* des spores dans une émulsion, absolument comme le sérum d'un typhoïdique réalise l'*agglutination* d'une culture eberthieuse. On peut mesurer cette agglutination en faisant agir une goutte du sérum sur 20, 50, 100, etc., gouttes de l'émulsion de spores. Contrôlée par tous les auteurs qui se sont occupés des mycoses,

cette réaction a été trouvée constante, elle permet de faire le diagnostic *rétrospectif* de mycose, parce qu'elle persiste dans le sang longtemps après la guérison des lésions. Enfin, de même qu'il existe une *co-fixation de groupe*, il existe une *coagglutination de groupe*, et le sérum d'un sporotrichosique agglutine aussi bien les spores d'actinomyces, par exemple.

Malgré la supériorité de la sporo-agglutination, nous croyons, cependant, que la réaction de fixation de Bordet doit toujours être pratiquée dans les cas de mycoses. Étudiée d'abord par M. Menier-Vinard, elle a été appliquée depuis dans un très grand nombre de cas de mycoses diverses (MM. Rochard, Bodolec et Rubens-Duval dans un cas de sporotrichose rénale, MM. Gougerot et Caraven dans deux cas d'hémisporose, MM. Widal et Abrami, etc.) et elle a donné chaque fois des résultats positifs, plus tard confirmés par la sporo-agglutination et les cultures.

CHAPITRE V

ANTITRYPSINES, HÉMOLYSINES.

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU CANCER.

A côté des anticorps spécifiques contenus dans le sang des organismes infectés et dont nous venons d'étudier les propriétés, il existe dans le sérum de certains malades d'autres substances solubles, encore mal étudiées à l'heure actuelle au point de vue de leur signification clinique. Nous avons voulu cependant résumer brièvement les connaissances acquises à leur sujet et qui pourraient — ne l'a-t-on pas vu pour la méthode de Bordet — acquérir du jour au lendemain une grosse importance pratique. C'est surtout dans le diagnostic du cancer que ces substances paraissent pouvoir jouer un rôle pratique important, et leur étude est à la base de cette question si discutée du « diagnostic biologique du cancer ».

1° *Antitrypsine. Indice antitryptique.*

Dans une communication au Congrès de la Société allemande de Chirurgie, d'avril 1908, MM. Müller et Peiser ont exposé une méthode nouvelle du traitement des suppurations, basée sur les faits suivants: les leu-

cocytes polynucléaires contiennent normalement un *ferment protéolytique*, c'est-à-dire capable de dissoudre les albuminoïdes in vitro et sur le vivant. Lorsque dans un abcès chaud, il se fait une destruction considérable de polynucléaires, il y a mise en liberté de ce ferment, qui permet la dissolution des albuminoïdes et par conséquent rend possible la résorption des globules détruits. A cette mise en circulation de ferment protéolytique, l'organisme répond par la fabrication d'un *ferment anti-protéolytique*, qui entrave l'action du ferment leucocytaire. Au contraire, dans un abcès froid, il n'y a que des lymphocytes, qui ne contiennent pas de ferment protéolytique et c'est là la raison de leur chronicité. En usant, suivant les circonstances, du ferment protéolytique ou de son anticorps on peut transformer un abcès froid en un abcès chaud, ou au contraire arrêter la résorption de pus. Quoi qu'il en soit de cette méthode thérapeutique, nous en retiendrons surtout le fait suivant : que *l'organisme contient dans certaines circonstances un ferment capable d'entraver la dissolution des matières albuminoïdes*. Ce ferment est également capable d'entraver l'action digérante de la *trypsine* sur les albumines; on arrivera, par conséquent, à doser la quantité de ce ferment contenue dans un sérum donné, si l'on arrive à mesurer le pouvoir empêchant que présente ce sérum vis-à-vis de la digestion par la trypsine. C'est surtout à *Brieger et Trebing* que l'on doit les premiers travaux systématiques sur l'antitrypsine et sa signification clinique. La technique qu'ils ont adoptée est assez simple; c'est

celle de *Marcus*: si l'on dépose quelques gouttes de trypsine sur la surface d'une boîte de Pietri, contenant la gélose, et qu'on porte le tout à l'étuve pendant 20 heures, il se formera, au bout de ce temps, une petite cupule dans la plaque de gélose, au niveau des gouttes de trypsine. Cette dépression sera due à l'action dissolvante de la trypsine sur l'albumine. Si, au lieu de déposer de la trypsine, on dépose sur la plaque un mélange de trypsine et de sérum à certaines doses, cette dépression ne se produira pas. Pour le sang normal, ce pouvoir empêchant et de 1:3, c'est-à-dire qu'une goutte de sérum empêche l'action dissolvante de trois gouttes de solution de trypsine. Brieger et Trebing ont recherché ce pouvoir antitryptique du sérum chez un grand nombre de malades et notamment chez des cancéreux; ils arrivent à cette conclusion qu'il est toujours élevé chez ceux-ci, mais que cette élévation n'a rien de spécifique, elle accompagne tous les états cachectiques. *Landois* arrive à des conclusions analogues; l'indice antitryptique le plus élevé s'observe dans les affections septiques s'accompagnant d'une forte destruction de globules blancs. Il peut monter dans ces cas à 1:6, 1:7. Telles sont également les conclusions de *Braunstein*. En France, M. *Launoy*, entre autres, a recherché à élucider cette question en opérant sur des chiens cancéreux et ses conclusions sont négatives quant à la valeur diagnostique du pouvoir antitryptique. *Landois*, à la clinique chirurgicale de *Kuttner*, a recherché l'index antitryptique dans 35 cas de cancer. Il n'a noté aucune élévation dans les cas de cancers

non ulcérés; par contre, dans tous les cas de cancer ulcéré et surtout dans les cas de cachexie, cette élévation est indubitable. Elle atteint son maximum dans les cas d'abcès et de vastes suppurations. Enfin, M. Weinberg a bien voulu nous communiquer les conclusions, encore inédites, de l'étude qu'il a faite de l'index antitryptique dans près de 80 cas de tumeurs malignes de toute espèce: Un indice antitryptique très élevé indique une suppuration (nous avons vu le parti que M. Weinberg en a tiré, au point de vue du kyste hydatique); dans les cas de cancer, l'élévation de l'index antitryptique est fréquente, mais variable dans son intensité. Elle ne constitue pas un symptôme spécifique, mais peut, dans certains cas, aider au diagnostic.

Ces conclusions cadrent absolument avec celles qui résultent de la lecture de tous les travaux publiés à ce sujet. L'élévation de l'index antitryptique n'est pas une réaction spéciale au cancer; elle semble indiquer surtout une désintégration leucocytaire intense et accompagnée, par conséquent, souvent le cancer. Dans certains cas où le diagnostic est bien limité, sa recherche peut rendre des services.

Hémolysines. — Nous avons vu qu'il existait un pouvoir hémolytique naturel du sérum de certaines espèces pour les globules de certaines autres; de même, un sérum peut acquérir des propriétés hémolytiques à l'égard de globules de certaines espèces (*hétérolysines*) ou même de globules appartenant à la même espèce (*isolysines*). On a voulu trouver, dans les variations de ces pouvoirs hémolytiques des signes permet-

tant de faire le diagnostic précoce de certaines affections, et surtout du cancer. C'est *Kelling* surtout qui, dès 1904, s'est occupé de la question des hémolysines contenues dans le sang des cancéreux. De façon très précoce, il a trouvé chez la plupart des cancéreux une augmentation considérable du pouvoir hémolytique du sang vis-à-vis des globules de chèvre; il ne considérait comme positifs que les cas où cette augmentation était de 50 o/o. Ces recherches ont été reprises par *Herzfeld*, *Hofbauer*, etc. En 1908, *Crile* signale le pouvoir hémolytique que posséderait le sérum des cancéreux vis-à-vis des globules humains sains et il aurait trouvé la réaction positive dans 82 o/o des cas. Par contre, les globules des cancéreux, vaccinés contre le pouvoir hémolytique de leur propre sérum, seraient dans de certains cas, hémolysés par le sérum d'individus normaux. Ce pouvoir hémolytique anormal du sang cancéreux disparaît trois semaines après l'opération, si l'exérèse a été complète; sa persistance permettrait de prévoir la récurrence. Ces hémolysines sont surtout fréquentes dans les premiers stades du cancer; on ne les trouve jamais dans les cas de tumeur bénigne. *Janeway*, en 1909, publie des résultats obtenus avec une technique un peu différente; il trouve la réaction positive dans 46 o/o des cas. M. Weinberg a communiqué à la dernière séance de la Société de Biologie (23 octobre 1909) les résultats des recherches qu'il a faites à ce sujet, parallèlement à ses recherches sur l'index antitryptique. Il a constaté des isolysines dans 28 o/o des cas, et notamment les cas les plus graves; il a consta-

té des hétérolysines dans 35 o/o des cas. Six fois seulement, il y avait coïncidence d'isolysines et d'hétérolysines. La technique de ces recherches est assez simple; on opère dans de petits tubes le mélange de 0.1 cc. d'une dilution au vingtième de globules rouges humains avec 0 cc. 1 à 0 cc. 5 du sérum à examiner. On les met à l'étuve en même temps que des tubes témoins pendant deux heures; la réaction ne peut être considérée comme positive que si le liquide qui surnage le dépôt de globules a une coloration nettement rougeâtre. Il faut, bien entendu, se servir de globules rouges de résistance normale.

Cancer et déviation du complément. — On conçoit que la méthode de Bordet, lorsqu'on vit surtout par l'exemple de la réaction de Wassermann qu'elle n'était pas d'une spécificité absolument rigoureuse, devait susciter des recherches nombreuses dans le domaine du cancer. On trouve, cependant, à ce sujet, très peu de travaux aboutissant à des résultats positifs. *Sampietro* a déterminé dans un certain nombre de cas la déviation du complément avec des extraits aqueux ou alcoolique de tumeurs. *Spiro Livierato* a trouvé dans le suc gastrique de deux malades suspects de cancer de l'estomac des anticorps déterminant la déviation du complément en présence d'extrait de tumeurs (l'auteur a employé une fois un extrait de carcinome mammaire, une autre fois un extrait de sarcome mammaire). Les expériences de contrôle avec le suc gastrique de sujets normaux ou atteints d'autres affections gas-

triques ont été négatives. Enfin, *Weil et Braun* ont trouvé dans le sérum de 50 o/o des cancéreux examiné, des substances capables de précipiter une solution de lécithine. Tous ces travaux sont à peine ébauchés.

De cette étude rapide que nous avons faite de la question du diagnostic biologique du cancer, nous pouvons, nous semble-t-il, conclure, que cette question est encore très loin d'être résolue; cependant, la recherche assez simple de l'antitrypsine et de l'hémolysine pourra peut-être entrer quelque jour dans la pratique et rendre des services.

DEUXIÈME PARTIE

LES OPSONINES EN CHIRURGIE

CHAPITRE VI

Etude générale

Nous ne saurions adopter pour les opsonines une meilleure définition que celle de Milhit dans son excellent travail.

« Les opsonines (du grec *οψουεω*, j'apprête), sont des substances solubles contenues dans les sérums normaux et les immunsérums, intermédiaires aux phagocytes et aux microbes, et qui interviennent dans l'acte de la phagocytose pour l'exagérer et la rendre plus efficace ».

Il n'entre pas dans le plan de notre travail d'exposer ni de discuter les théories relatives à la nature de ces substances, à leur origine, à leurs rapports avec d'autres substances concourant à la création de l'état d'immunité (agglutinines, bactériolysines, précipitines, agressines, etc.). Nous nous contenterons d'indiquer les faits essentiels qui paraissent justifier l'ap-

plication à la clinique de cette méthode de recherches, et à montrer ensuite ce qui a été fait et ce que l'on peut en attendre au point de vue spécialement chirurgical.

Lorsque nous opérons dans une pipette un mélange à doses convenables d'une émulsion bactérienne donnée, d'une certaine quantité de sérum sanguin normal et de globules blancs obtenus par centrifugation d'un sang également normal, et que nous mettons le tout à l'étuve pendant un quart d'heure, nous pouvons sur les préparations microscopiques obtenues par étalement d'une goutte de ce mélange, compter un certain nombre de globules blancs et constater qu'ils ont englobé, « phagocyté » un certain nombre de microbes. Faisons, dans une autre pipette un mélange pareil au premier, avec cette seule différence qu le sérum ajouté sera tiré du sang d'un malade que nous savons ou que nous soupçonnons atteint de l'affection déterminée par la bactérie sur laquelle nous expérimentons. Sur les lames obtenues après la mise à l'étuve de ce nouveau mélange, nous pourrions compter encore le même nombre de globules blancs; mais le nombre des microbes que ceux-ci auront englobés ne sera plus le même. La phagocytose s'est opérée ici dans des conditions différentes; or, comme le seul élément qui a changé dans l'expérience, est le sérum, nous pouvons en conclure que le sérum du malade atteint d'une affection donnée, contient des substances agissant in vitro sur le pouvoir phagocytaire des globules blancs vis-à-vis du microbe X.

Voici le fait capital. On peut discuter à perte de vue

sur la *nature* de ces substances, dire qu'elles ne sont autres que les bactériolysines ou agglutinines fabriquées dans l'organisme pour lutter contre l'infection; on peut nier leur *spécificité*, dire qu'un organisme infecté présente les mêmes réactions phagocytaires vis-à-vis de n'importe quel agent d'infection; on peut discuter leur *mode d'action*, dire qu'elles agissent non sur le microbe pour le rendre plus facilement englobable, mais sur le leucocyte pour « *stimuler* son action ». il n'en reste pas néanmoins que si l'on pouvait démontrer qu'à chaque infection et à chaque phase de l'infection répond, de façon à peu près régulière, un mode de réaction phagocytaire spéciale, les services rendus par une telle méthode de recherches seraient encore appréciables. Or, nous croyons que la méthode de Wright, avec toutes les imperfections qu'elle présente encore, peut donner à peu près cela: la mesure du pouvoir de résistance d'un organisme vis-à-vis d'une infection donnée à un moment donné, en tant au moins que ce pouvoir de résistance dépend de la puissance phagocytaire de ses globules blancs.

C'est au médecin anglais Sir Almroth E. Wright que l'on doit toute l'édification de la théorie des opsonines et son application à la pratique. Avant lui, Denys (de Louvain), Metchnikoff et ses élèves, d'autres encore avaient rapporté des faits ayant des relations directes avec l'opsonisation, mais c'est certainement Wright qui a le mérite d'avoir, en quelque sorte, coordonné ces faits, d'en avoir donné une explication peut-être fausse, mais fertile en résultats pratiques,

d'avoir, enfin, imaginé une technique assez sûre pour les mettre en évidence. Depuis les premiers travaux de Wright et Douglas (1902), le nombre de travaux qui ont paru sur les opsonines dans les pays de langue anglaise surtout, est énorme; en ses dernières années surtout, c'est le côté pratique, thérapeutique de la méthode qui a suscité le plus grand nombre de publications. En Allemagne, les théories de Wright, en désaccord direct avec les idées de l'école allemande sur le mécanisme de l'immunité, ont été le plus souvent combattues, mais très fréquemment discutées. C'est en France, enfin, qu'a paru sur les opsonines le travail certainement le plus consciencieux, le plus fouillé: nous voulons parler de la magistrale thèse de Milhit en 1909. Nous ne relèverons dans notre bibliographie que les travaux ayant spécialement rapport aux applications chirurgicales de la méthode de Wright; on verra qu'ils ne sont guère nombreux. Pour les autres, nous ne saurions mieux faire que de renvoyer à la thèse de Milhit.

La théorie des opsonines est trop complexe, trop intimement liée aux phénomènes si obscurs encore qui accompagnent la création de l'état d'immunité, pour que nous nous hasardions à la discuter en détail. Nous ne pouvons cependant aborder avec fruit l'étude de ses applications sans exposer, de façon succincte d'ailleurs, les faits principaux qui paraissent justifier la méthode.

1° *Les opsonines existent dans le sérum et sont nécessaires à l'acte de la phagocytose.* On a vu que dans notre expérience fondamentale de phagocytose in vi-

tro, nous avons mélangé dans notre pipette bactéries, sérum et phagocytes. Que serait-il arrivé si nous avions mélangé uniquement des leucocytes méticuleusement lavés et débarrassés de toute trace de sérum et des bactéries? Eh bien, dans leurs premières recherches, Douglas et Wright et leurs élèves nièrent qu'il puisse, dans ces conditions, se produire une phagocytose quelconque. Cependant, les recherches de Metchnikoff, de Lœhlein, (Annales Pasteur 1905, p. 647), de Levaditi et Innmann (C. R. Société de Biologie 1907, p. 869), prouvent de façon indiscutable que cette phagocytose spontanée peut se produire. Mais ce qui est certain, c'est qu'elle est *incomparablement* plus active avec addition de sérum, qu'elle se produit alors en beaucoup moins de temps (Lœhlein), avec des cultures plus virulentes (Levaditi). L'existence dans le sérum de *substances favorisant la phagocytose* est donc évidente; et ce n'est qu'avec l'aide de ces substances qu'on peut assister à une phagocytose importante, mesurable.

2° *Les opsonines exercent leur action sur les bactéries, non sur les globules blancs.* La technique de Wright est fondée sur ce fait qui a été très discuté. Les expériences suivantes paraissent confirmer cette vue: l'action opsonisante d'un sérum est détruite par le chauffage à 60°; mais si ce chauffage a lieu après la mise en contact du sérum et des bactéries, l'addition de leucocytes frais provoque une phagocytose aussi considérable que si le sérum n'avait pas été chauffé. C'est donc que le sérum a agi sur les bactéries, les a en quelque sorte « sensibilisés ».

L'expérience de Neufeld (Deutsche Mediz. Wochenschrift 1904, p. 1458), paraît encore plus concluante: à un sérum vaccinal antistreptococcique, d'efficacité reconnue, donc contenant des opsonines en proportions notables, on ajoute des leucocytes frais et on expose le tout à une température de 55° pendant vingt minutes. Les leucocytes sont alors repris par lavages et centrifugation et mis en contact avec des streptocoques vivants dans du sérum normal. La phagocytose est très modérée. Si au contraire on met en contact le sérum vaccinal et les streptocoques, qu'on isole ensuite ceux-ci et qu'on les soumette à l'action de leucocytes frais dans du sérum normal, il se produit une phagocytose très active. Il y a donc eu une sorte d'imprégnation du microbe par l'opsonine, le rendant plus vulnérable, plus facilement phagocytable; le phagocyte, au contraire, ne paraît pas avoir été stimulé.

3° *L'opsonine est spécifique*: chaque agent microbien provoque une opsonine spéciale, dont l'action est limitée à cet égard. On a beaucoup et longuement discuté autour de cette assertion de Wright. Des faits d'expérience et des faits cliniques, dont nous aurons à reparler, semblent devoir faire admettre qu'il existe au moins un certain degré de spécificité, et que les opsonines d'un sérum donné agissent avec prédilection sur le germe dont l'organisme qui a fourni le sérum est porteur. On comprend combien cette spécificité des opsonines était indispensable pour baser sur leurs recherches une méthode *diagnostique* et surtout *thérapeutique*.

Poggenapohl a apporté cette question de la spécificité des opsinines une contribution précieuse, en examinant la *courbe opsonique des cobayes tuberculeux*. Cette courbe ressemble beaucoup à celle de l'homme, mais le fait intéressant est que la courbe opsonique des cobayes tuberculisés vis-à-vis tous les autres microbes est parallèle dans ses variations à celle de ces cobayes vis-à-vis le bacille de Koch. Donc, les variations déterminées par l'inoculation ne *seraient pas spécifiques*. Cependant, si l'on chauffe le sérum de ces cobayes à 55°, on voit que ce sérum a encore une action sur la courbe opsonique tuberculeuse, il n'en a plus sur les autres courbes. On peut en conclure qu'il existerait des opsonines spécifiques thermostabiles et des opsoninés non spécifiques thermolabiles. C'est une hypothèse déjà admise par Levaditi (C. R. Soc. Biologie 1907, *passim*).

Quant à la *nature réelle* des opsonines, à leur identité ou non avec l'ambocepteur (Metchnikoff), avec l'alexine (Muir et Martin), avec les agglutinines (Loehlein), quant à leur *origine leucocytaire* (Metchnikoff), erythrocytaire (Wakelin Baratt), endothéliale (Milhit), nous nous abstenons de les discuter, renvoyant le lecteur au travail de Milhit.

Ces quelques données théoriques nous ont paru indispensables pour permettre la compréhension des applications pratiques de la méthode opsonique, auxquelles nous allons dès maintenant borner notre étude.

CHAPITRE VII

TECHNIQUE DE LA MESURE DE L'INDEX OPSONIQUE

Définissons tout d'abord de façon précise les termes dont nous allons nous servir.

Lorsque nous étalons sur une lame une goutte du mélange sérum normal + bactéries + leucocytes, nous pouvons compter un certain nombre de leucocytes polynucléaires dont beaucoup contenant à leur intérieur des bactéries. Supposons que nous ayons compté 100 leucocytes, et à leur intérieur 150 microbes; nous dirons que le *pouvoir phagocytaire* ou le *pouvoir opsonique* de ce sérum est de $150/100 = 1.5$. Si nous faisons la même opération avec du sérum suspect (mêmes doses de bactéries et de leucocytes, bien entendu), nous compterons encore 100 leucocytes, et à leur intérieur, par exemple, 300 bactéries. Le pouvoir opsonique de ce nouveau sérum sera $300/100 = 3$.

Nous appellerons *index opsonique*, ou ce qui serait plus français, *indice opsonique* le rapport du pouvoir opsonique du sérum malade au pouvoir opsonique du sérum normal; dans l'exemple précédent, cet indice serait de $3/1.5 = 2$.

Ceci bien entendu, il ne nous reste qu'à exposer

dans ses détails la technique que, sur les conseils bienveillants de notre ami Millit, nous avons suivie, dans la détermination de l'indice opsonique chez nos malades.

Quatre choses sont nécessaires pour la détermination d'un indice opsonique: des leucocytes, du sérum normal, du sérum malade, des bactéries.

1° *Les leucocytes.* — La préparation des leucocytes est le temps peut-être le plus délicat de l'opération, ou du moins nous l'avons trouvé tel. C'est le sang du sujet qui fournit le sérum normal qui sert également à fournir les leucocytes; nous nous sommes constamment servi de notre propre sang. Avec un vaccinostyle flambé, nous pratiquons sur la face palmaire du pouce, une piqûre assez profonde; lorsqu'on enfonce le vaccinostyle d'un coup sec, la douleur est presque nulle. En serrant et desserrant alternativement le doigt à sa base, l'on arrive facilement à exprimer du doigt une quantité suffisante de sang pour fournir à la fois les leucocytes et le sérum témoin. On recueille d'abord dans un tube à centrifuger, rempli aux trois quarts d'une solution citratée à 15/1000 (Eau 1000, NaCl 9, citrate de soude 15), quarante ou cinquante gouttes de sang; nous conseillons d'en prendre le plus possible, la numération des leucocytes en sera d'autant facilitée. Puis, dans un petit tube à hémolyse, on recueille environ 1cc de sang, qui fournira le sérum **témoin**.

2° *Le sérum malade* est fourni par une prise de sang au doigt, faite exactement de la même manière

que celle que nous venons de décrire; il en faut environ 1cc, mais à la rigueur, quelques gouttes suffisent. Ce sang peut être conservé à la glacière sans perdre sensiblement ses propriétés opsonisantes pendant 48 heures; nous verrons en étudiant les causes d'erreur de la technique, les précautions à prendre pour avoir des résultats comparables.

3° *Les bactéries* doivent provenir d'une culture jeune de 24 heures. Dans un petit tube à hémolyse, rempli aux trois quarts d'eau physiologique, nous introduisons une parcelle de la culture prélevée par une anse de platine. Nous écrasons cette parcelle sur les parois du tube, avant de la mêler intimement avec l'eau salée; il est essentiel que l'émulsion soit homogène et ne contienne pas de grumeaux. Elle ne doit être ni trop épaisse, les microbes seraient trop nombreux et rendraient la numération difficile, ni trop claire, la phagocytose ne serait pas assez nette; il faut que l'émulsion ait une teinte opalescente pâle pour qu'on soit à peu près au point convenable. Cette préparation de l'émulsion bactérienne est une des difficultés pratiques de la méthode de Wright. Si l'on pouvait opérer sur des bacilles morts, l'on pourrait peser la quantité de microbes servant à l'expérience et avoir une émulsion constante, pour laquelle le pouvoir opsonisant normal serait connu. Au lieu de cela, on est obligé de faire, à chaque nouvelle opération, une détermination du pouvoir opsonisant normal vis-à-vis de l'émulsion employée.

Les deux petits tubes contenant le sang normal et le

sang malade et le tube contenant le sang citraté (le citrate de soude est là pour empêcher la coagulation) sont mis à centrifuger pendant un quart d'heure. Puis, le liquide citraté est décanté au moyen d'une pipette et remplacé par de l'eau physiologique; le tube est alors remis à centrifuger pour un nouveau quart d'heure. Au bout de ce temps, les globules se trouvent réunis au fond du tube, les leucocytes se trouvent surtout à la surface du culot où ils forment une pellicule blanchâtre. Le liquide salé est soigneusement décanté et il faut faire attention de ne pas troubler le fond du tube avec la pipette, en aspirant les dernières gouttes de liquide. Dans les deux petits tubes, le sérum s'est séparé par centrifugation du plasma et les quelques gouttes claires à la surface du culot seront faciles à cueillir.

Pendant que la centrifugation s'opérait, nous avons préparé un certain nombre de pipettes de Pasteur effilées, aussi régulièrement calibrées que possible. A trois centimètres de l'extrémité, coupée franchement à la lime, nous avons marqué un petit index à l'encre. Nous disposons devant nous, en les inclinant doucement, les 3 tubes contenant les leucocytes, l'émulsion bactérienne et le sérum normal, dans cet ordre en allant de gauche à droite. Nous surmontons une de nos pipettes d'une petite poire en caoutchouc qui nous permettra de mieux régler l'aspiration, et nous déplaçant de gauche à droite, nous aspirons successivement dans la pipette un index de leucocytes, un index d'air, un index d'émulsion bactérienne, un index d'air, un index de sé-

rum. Nous refoulons alors sur une lame porte-objet le contenu de la pipette et par une petite série d'aspirations et de refoulements, nous opérons sur la lame le mélange intime des trois substances recueillies. Le tout est finalement, lorsque le mélange a une teinte uniformément rouge, réaspiré dans la pipette, qui est fermée à la lampe et portée à l'étuve à 37°. On note l'heure.

Ceci fait, nous remplacerons immédiatement à notre droite, le tube contenant du sérum normal par le tube contenant le sérum à examiner. Nous opérons, dans des conditions absolument identiques, un mélange de leucocytes, d'émulsion bactérienne et de sérum, en prenant soin de prendre exactement un index de chaque et de les mélanger intimement. La nouvelle pipette est portée à l'étuve et l'heure est notée. Si nous avons plusieurs sangs à examiner avec le même microbe, nous remplacerions de nouveau le tube du sérum par le deuxième sérum à examiner, et ainsi de suite, en prenant bien soin de marquer chaque pipette et de noter l'heure de sa mise à l'étuve.

Lorsqu'un quart d'heure est écoulé depuis la mise à l'étuve de la première pipette, on la retire; son contenu est de nouveau intimement mélangé sur une lame puis trois gouttes du mélange sont étalées sur trois lames absolument de la façon dont on étale une goutte de sang à examiner au point de vue leucocytaire. Ces lames sont séchées par agitation puis fixées par l'alcool-éther pendant 10 minutes. On procède ensuite à leur coloration soit à la thionine phéniquée, qui est excel-

lente, soit à l'éosine-bleu de toluidine, soit au bleu de Roux. On opère de même avec les pipettes contenant les sérums malades en ayant bien soin de les retirer de l'étuve exactement au bout d'un quart d'heure, de bien étaler les gouttes sur les lames et de bien séparer celles-ci les unes des autres.

Les lames, une fois colorées et séchées, il s'agit de procéder à la numération. On commence toujours par le sérum normal. Si les leucocytes recueillis sont nombreux, si l'étalement est bien fait, la numération est facile. Avec l'objectif à immersion on tombera facilement sur un coin de la préparation contenant des globules blancs nombreux; en déplaçant la lame toujours dans le même sens, on notera dans une colonne, tous les polynucléaires rencontrés qu'ils contiennent ou non des bactéries; on marquera le nombre de ces dernières dans une deuxième colonne. Lorsque le nombre des polynucléaires rencontrés atteint 100, on s'arrêtera et on fera l'addition des chiffres marqués dans la deuxième colonne. Le pouvoir opsonisant du sérum normal sera représenté par le rapport de ce total à 100. Nous procédons exactement de la même manière à la numération de 100 polynucléaires d'une lame de sang malade; nous déterminons son pouvoir opsonisant en divisant par 100 le nombre de bactéries phagocytés rencontrés au cours de notre numération globulaire. Nous n'aurons plus qu'à diviser le chiffre obtenu par celui obtenu pour le sang normal pour avoir *l'index opsonique*.

EXEMPLE: Nos 100 leucocytes du mélange normal

ont phagocyté 50 microbes; le pouvoir phagocytaire normal est de $50/100=0.5$.

Nos 100 leucocytes du mélange malade n° 1 ont phagocyté 150 microbes; le pouvoir opsonisant de ce sang sera de $150/100 = 1.5$; l'index opsonique sera de $1.5/0.5 = 3$.

Nos 100 leucocytes du mélange malade n° 2 ont phagocyté 25 microbes; le pouvoir opsonisant de ce sang sera de $25/100 = 0.25$; son index opsonique sera $0.25/0.5 = 0.5$.

Nous avons cru devoir insister sur de petits détails de technique; nous croyons que dans une méthode aussi sujette à de multiples causes d'erreur que la méthode de Wright, il est indispensable de s'astreindre à une technique méticuleuse toujours pareille, et ce n'est qu'à ce prix que l'on pourra obtenir des résultats comparables et pratiquement utilisables. Et de fait, avec la technique ci-dessus décrite, nous avons souvent comparé le pouvoir opsonique de deux sangs normaux vis-à-vis de la même émulsion bactérienne, presque toujours, l'indice opsonique normal était sensiblement égal à 1, c'est-à-dire, presque toujours les deux sérums normaux déterminaient une opsonisation identique.

Nous devons cependant noter les graves objections qui ont été faites à la méthode et à la technique de Wright, et les causes d'erreur qu'il faut savoir éviter ou compenser le mieux possible.

1° La plus grave et la plus difficile à éviter dans quelques cas est due aux *variations* du pouvoir opsonique chez l'homme *normal* sous l'influence de certains

actes physiologiques. Ainsi, le pouvoir opsonique est considérablement *augmenté pendant la digestion* et cette augmentation est directement en rapport avec l'abondance du repas. Le pouvoir opsonique est très *diminué*, au contraire, par le *jeûne*. On conçoit que pour avoir des résultats comparables, il faut s'astreindre à faire les prises de sang à des heures régulières, éloignées des repas, et qu'il faudra tenir compte, pour les malades soumis à la diète, de cette influence du régime sur leur pouvoir opsonique.

2° Le pouvoir opsonique varie beaucoup *avec la richesse de l'émulsion bactérienne*. Cela est juste et l'on a vu les précautions que nous conseillons de prendre pour avoir des émulsions de concentration à peu près comparable. Mais, sauf pour des variations de concentration trop considérables et faciles à éviter, l'objection perd de sa valeur, si l'on prend garde que nous ne considérons pas les pouvoirs opsoniques en eux-mêmes; mais les indices opsoniques, c'est-à-dire les *rapports de deux pouvoirs opsonisants vis-à-vis de la même émulsion* — ce rapport reste constant, puisque les deux pouvoirs ne peuvent varier que dans un même sens.

3° *Le pouvoir opsonique d'un sérum baisse rapidement.* — Là encore, pour avoir des résultats comparables, on devra opérer avec tous les sérums d'une série d'expériences dans les mêmes conditions de temps écoulé depuis la prise de sang. Dans nos expériences, nous opérions toujours dans l'après-midi avec du sang pris sur les malades le matin.

4° Enfin, on a reproché à la méthode *ses difficultés pratiques*. Au début, celle-ci sont indiscutables et il faut un petit tour de main pour arriver à réaliser le mélange dans de bonnes conditions et sans perte de temps. Cependant, avec un certain degré d'entraînement, on arrive à faire dans l'espace de deux heures la recherche de l'index opsonique de quatre ou cinq sérums vis-à-vis du même bacille. Enfin, la difficulté d'un procédé de laboratoire ne serait un reproche que s'il était démontré que les services qu'il est appelé à rendre ne compensent pas ses difficultés d'exécution. Et tel n'est pas, croyons-nous, le cas pour la méthode de Wright.

Dans la conférence qu'il a faite à Stockholm pour le prix Nobel, M. Metchnikoff, parlant de la méthode opsonique, lui reprochait de n'opérer qu'avec des leucocytes normaux et de ne tenir aucun compte des altérations portant sur les phagocytes mêmes. M. Le Play, dans quelques cas de gonococcie généralisée, soignés dans le service de M. Dieulafoy, a recherché pour chaque malade, les quatre pouvoirs opsoniques suivants :

Globules malades + sérum normal + microbes = α

Globules malades + sérum malade + microbes = β

Globules normaux + sérum malade + microbes = γ

Globules normaux + sérum normal + microbes = δ

Le rapport — est l'indice opsonique classique ; le rapport — est l'indice opsonique recherché avec les globules du malade. De façon générale M. Le Play a vu que les globules malades, dans les expériences α et β

opsonisaient mieux que les globules normaux — il y aurait donc non seulement sensibilisation du microbe, mais encore stimulation du phagocyte. Pendant la convalescence, les divers pouvoirs opsoniques tendent à se confondre et se rapprochent du pouvoir normal. Nous n'avons pas l'expérience de ce procédé; les courbes de l'indice opsonique classique et de celui fourni par les globules malades sont suffisamment parallèles pour qu'en pratique on puisse se contenter du premier; il serait assez difficile de prendre sur des malades au lit, une quantité de sang suffisante pour fournir à la fois des globules et le sérum à examiner.

En résumé, nous croyons qu'à condition d'opérer avec soin sur des quantités exactement dosées de substances, et en des temps exactement pareils, l'on peut obtenir avec la technique de Wright, des résultats aussi constants et comparables entre eux qu'avec n'importe quel autre procédé de recherche biologique.

CHAPITRE VIII

LES OPSONINES DANS LES APPENDICITES, LES PELVI-PÉRITONITES ET LES PÉRITONITES GÉNÉRALISÉES.

Nous n'avons trouvé, au cours de nos recherches bibliographiques, aucune étude d'ensemble sur l'évolution de l'index opsonique au cours des affections chirurgicales intéressant le péritoine. Partant de ce point de vue que, dans les affections où il a été étudié, l'index opsonique est, bien plus encore qu'un élément de diagnostic, un facteur de pronostic, un critère, en quelque sorte, de la défense organique, il nous a semblé intéressant de faire la recherche systématique de la courbe opsonique chez un certain nombre de malades présentant des signes péritonéaux; ne serait-il pas, en effet, précieux d'avoir, dans ces affections à signes souvent obscurs et changeants, à incidents dramatiques éclatant brusquement, à réactions vitales profondément altérées, ne serait-il pas précieux d'avoir un guide nous renseignant exactement à chaque moment de la maladie sur les forces relatives des éléments en lutte, nous permettant parfois de prévoir un changement soudain dans l'équilibre de ces forces? Les circonstances ne nous ont pas permis d'étendre nos

investigations à un nombre de malades aussi grand que nous l'aurions voulu, et il serait présomptueux de tirer de nos observations des conclusions trop catégoriques. Nous croyons, cependant, que nos résultats présentent une concordance suffisante pour avoir un certain intérêt et que les conclusions que nous en tirons ne paraîtront pas trop osées.

Nous avons exactement suivi la technique ci-dessus décrite dans toutes nos expériences; il nous est arrivé cependant, souvent, de compter 50 leucocytes seulement par lame, lorsque la phagocytose paraissait régulière, c'est-à-dire lorsque le nombre de microbes englobés par chaque polynucléaire était à peu près régulier; nous nous sommes constamment servi de notre propre sérum et de nos propres globules comme témoins. Pour la numération des microbes phagocytés, nous avons adopté la règle uniforme de ne compter que les microbes franchement compris à l'intérieur du globule blanc; la mise à l'étuve du mélange était uniformément de 15 minutes; nous examinions en général 4 ou 5 sérums par séance et l'intervalle entre la préparation de deux pipettes était presque toujours de deux minutes.

Une première difficulté se présentait dans nos recherches; c'était de savoir avec quel agent microbien opérer. Nous avons dit ce que nous pensions de la spécificité des opsonines; nous ne croyons pas que celle-ci soit rigoureuse, mais elle existe cependant. Un peu arbitrairement, nous l'avons, nous avons choisi pour toutes nos recherches sur l'appendicite le *coli-bacille*.

Le rôle du coli-bacille dans les appendicites n'est peut-être pas constant, mais il doit néanmoins prévaloir dans la grande majorité des cas. On le retrouve presque toujours dans le pus des abcès appendiculaires et dans le pus des péritonites d'origine intestinale. Enfin, il est un hôte normal de l'intestin et les variations vis-à-vis de lui n'en présentent que plus d'intérêt. Pour nos recherches sur les *salpingites* et les *pelvipéritonites*, nous opérons avec des *streptocoques*, qui nous paraissent être les agents les plus fréquents de ces affections, au moins lorsqu'elles succèdent à une infection post-partum ou post-abortum, comme dans la grande majorité de nos cas. Nous usions de deux cultures virulentes que nous avions soin de repiquer tous les jours; nous nous servions toujours d'une culture datant de 24 heures. Nous conseillons pour le coli une émulsion à teinte légèrement opalescente, pour le streptocoque une émulsion beaucoup plus claire, à peine louche; avec une émulsion trop chargée, leur numération devient trop difficile, on peut en trouver 25 ou 30 dans un seul polynucléaire.

En tout nous avons examiné au point de vue de leur index opsonique coli-bacillaire ou streptococcique 42 malades, se répartissant ainsi :

28 cas d'appendicite : 4 cas d'appendicite chronique.

8 cas d'appendicite en voie de refroidissement.

12 cas d'appendicite aiguë avec péritonite localisée.

4 cas d'appendicite avec péritonite généralisée.

10 cas de salpingo-ovarite : 6 cas de salpingite aiguë avec pelvi-péritonite.

4 cas de salpingite chronique.

1 cas de péritonite généralisée de cause inconnue.

2 cas de contusion de l'abdomen.

1 cas de péritonite tuberculeuse.

A. — *Appendicite chronique.* — Sur les quatre malades que nous considérons comme atteints d'appendicite chronique, deux n'avaient probablement que des troubles d'entéro-colite; à l'opération, leur appendice paraissaient macroscopiquement sains. Les indices opsoniques des quatre malades présentaient de très légères variations avec la normale. Voici le résumé des quatre observations :

Observ. I. — J. F. Homme. 33 ans. salle Cloquet (à l'hôpital St-Louis, service de M. le Docteur Beurnier) lit n° 8.

A présenté deux crises traitées en ville comme crises d'appendicite, il y a 2 ans et il y a 3 ans. Habituellement constipé; endolorissement quasi permanent de la fosse iliaque droite. Langue saburrale.

A l'examen, on détermine une certaine douleur à la pression profonde dans la fosse iliaque droite; rien de particulièrement anormal. A l'opération, appendice adhérent par son extrémité à la paroi postérieure, gros et vascularisé.

Index opsonique 25 août: 0.92.

2 septembre (après l'opération). 1.10.

o *Observ. II.* — Femme, 25 ans, service de M. le Docteur Rochard: salle Denonvilliers. Cliniquement: constipation habituelle, sensation de poids dans la fosse iliaque droite, digestions pénibles. Pas de crises aiguës antérieures. A l'opération, appendice paraissant sain, cæcum distendu et ptosé.

Index opsonique 25 août: 1.15.

2 sept. (3 jours après l'opération): 1.25.

Observ. III. — Femme, 45 ans, salle Gosselin (service de M. le Docteur Beurnier). Cliniquement: digestions pénibles, côté droit souvent douloureux, on croit sentir à la palpation un cordon rouler sous le doigt. A l'opération, appendice macroscopiquement sain.

Index opsonique, 22 juillet: 1.12.

Observ. IV. — Garçon, 17 ans, salle Cloquet.

Deux crises antérieures douloureuses, non fébriles. Fosse iliaque droite sensible au palper. A l'opération, appendice très long et tortueux, légèrement adhérent à la face postérieure du cæcum.

Index opsonique, 22 juillet: 1.08.

27 juillet (2 jours après opération): 1.10.

B. — *Appendicites aiguës refroidies.* — Ce sont des appendicites que nous n'avons vues que lorsque les phénomènes aigus avaient déjà disparu depuis plus ou moins longtemps et qui attendaient leur tour d'opération. Dans toutes ces appendicites, sauf une (obs. XI), l'indice opsonique, au moment où nous l'avons mesuré, était supérieur à la normale, et d'autant plus élevé que le temps écoulé depuis la dernière haute température était moindre; autrement dit, l'indice opsonique paraît se rapprocher de la normale à mesure que l'attaque appendiculaire retrocède. Nous publions une de ces courbes qui nous paraît représenter assez bien l'évolution de l'index dans le décours des appendicites aiguës.

Observ. V. — Femme, 29 ans, salle Denonvilliers.

Depuis un mois dans le service. A eu à son entrée, des phénomènes aigus assez sérieux, mais jamais inquiétants; la fièvre a baissé au bout de quatre jours, mais le côté droit est encore douloureux, on y sent un certain degré d'empâtement, la constipation est opiniâtre. A l'opération (24 juillet), appendice enfoui dans des adhérences, assez difficile à décortiquer. Suites opératoires normales.

Index opsonique, 18 juillet: 1.92

22 — 1.85

28 — 1.96

Observ. VI. — Homme, 27 ans. Salle Cloquet.

Depuis quinze jours dans le service. A eu deux jours de fièvre à son arrivée. Actuellement encore, monte quelquefois le soir à 38°. Côté droit encore sensible à la palpation, légèrement empâté. A l'opération, adhérences nombreuses, quelques gouttes de pus. Guérison.

Index opsonique, 18 juillet: 1.45

22 — 1.32

28 — 1.42

Observ. VII. — Homme, 18 ans. Salle Cloquet.

Depuis huit jours dans le service. A eu 40° à son entrée, des vomissements, des douleurs excessivement violentes dans son côté droit. Dès le lendemain, la fièvre tombe. Le malade est encore à la diète presque exclusivement hydrique. Ventre assez souple, douloureux dans la fosse iliaque droite.

Il quitte l'hôpital 8 jours après sans se faire opérer.

Index opsonique, 18 août: 1.15

25 — 1.35

Observ. VIII. — Homme, 24 ans. Salle Nélaton (service de M. le Docteur Rochard).

Depuis 3 semaines dans le service. Après 4 jours de fièvre a oscillé entre 37°5 et 38°5; se trouve à 37° depuis six jours. Côté droit encore douloureux.

Index opsonique, 14 août: 1.65

18 — 1.54

25 — 1.42

Observ. IX. — Femme, 22 ans. Salle Gosselin.

Troisième attaque; cette dernière assez forte. A été soignée chez elle par la glace et la diète et est entrée pour se faire opérer.

Actuellement encore, ventre un peu contracté, fosse iliaque droite douloureuse. Quinze jours après son entrée, opération; appendicite très adhérent, finable. Drainage. Guérison.

Index opsonique, 14 août: 1.92

18 — 1.75

25 — 1.52

Observ. X. — Femme, 32 ans. Salle Gosselin.

Depuis douze jours dans le service. A eu une crise nette d'appendicite à son arrivée, sans fièvre. Actuellement encore, fosse iliaque droite douloureuse au palper. A l'opération, dix jours plus tard. gros appendice adhérent par son sommet.

Index opsonique, 18 septembre: 1.56

22 — 1.32

3 octob. (après opération): 1.24.

Obs. X. — Femme, 32 ans. (Service de M. le Dr Routier.)

Au 10^e jour d'une appendicite qui refroidit assez péniblement; ventre encore douloureux; pas de fièvre, ni de vomissements. Diète hydrique.

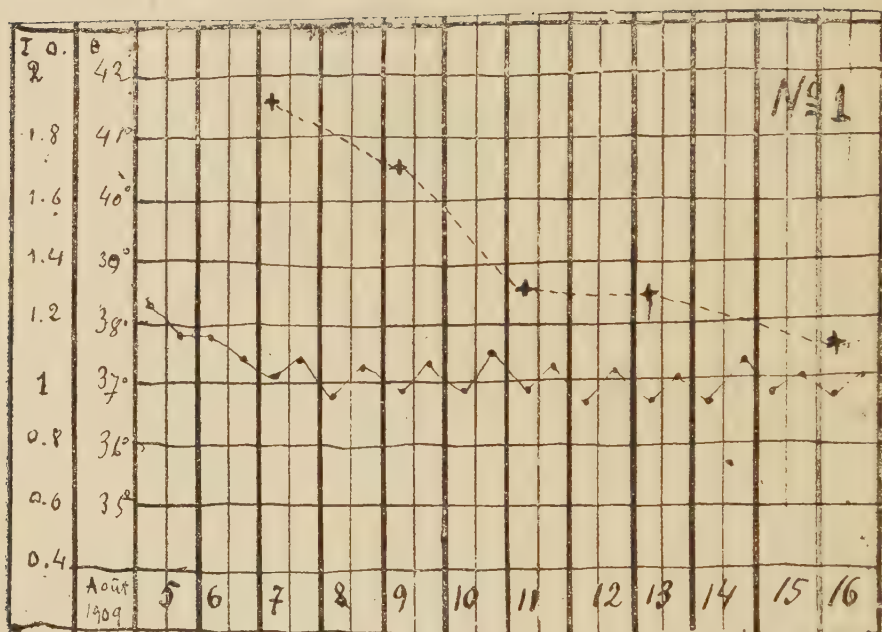
Index opsonique, 18 septembre: 0.87

25 — 1.22

Nous n'avons pas revu la malade après son opération. C'est la seule dont l'index ait été inférieur à l'unité dans cette série; son attaque était encore fort mal refroidie et elle était à la diète.

Observ. XII. — Homme, 34 ans (service de M. Rieffel).

Nous le voyons au 9^e jour d'une appendicite dont les débuts avaient été sérieux et constatés dans le service. Ayant pu faire chez lui cinq déterminations d'index opsonique avant son opération, nous publions sa courbe, que nous considérons comme à peu près typique des appendicites à leur décours (courbe n° 1).



C. — *Appendicites aiguës avec péritonite localisée.*

— C'est la série d'observations qui nous a intéressé le plus, et on en comprend facilement la raison. Ce sont, en effet, ces cas d'appendicite qui sont les plus difficiles à traiter, qui demandent le plus de vigilance de la part du médecin et de l'entourage et qui donnent lieu aux plus pénibles surprises. Il aurait été précieux de trouver dans la courbe opsonique un indicateur certain de la résistance de l'organisme, un avertisseur précoce en cas de danger, un guide rassurant en cas d'inquiétude mal justifiée. Eh bien, si le nombre restreint

de nos observations ne nous permet pas de conclure de façon péremptoire, nous avons cependant l'impression nette que l'évolution de la courbe opsonique permet jusqu'à un certain point de prévoir l'issue de la lutte engagée dans l'organisme entre l'infection et les organes défense, de pressentir le fléchissement de l'une ou de l'autre des forces en présence. Sur nos 12 observations d'appendicite avec péritonite localisée, 11 ont évolué vers la guérison; 1 seule a présenté l'évolution vers la généralisation de la péritonite avec issue fatale (observ. XXIII). Dans les premières, nous avons constaté, de façon pour ainsi dire constante, un index opsonique bas dans les premiers jours de la maladie, un relèvement progressif de cet index à mesure que l'amélioration se produit, finalement, son retour graduel vers la normale, comme nous l'avons dit pour les appendicites en voie de refroidissement. Dans le seul cas d'appendicite primitivement localisée et se généralisant secondairement, nous n'avons malheureusement pu pratiquer que deux examens de sang; en ajoutant cependant ces constatations à celle que nous avons pu faire au cours des péritonites généralisées, nous pourrions, nous semble-t-il, en tirer des conclusions intéressantes.

Observ. XIII. — Garçon, 8 ans (service d'enfants, hôpital St-Louis).

Entre le lendemain d'une attaque brusque d'appendicite, avec fièvre, vomissements, point de Mac Burney très douloureux, contracture intense de la paroi. Au palper, empâtement profond de la fosse iliaque, qui est très douloureuse.

La fièvre dure environ cinq jours, la fosse iliaque reste empâtée

Observ. XV. — Homme, 18 ans. Salle Nélaton, n° 32.

Entré au 2^e jour d'une appendicite aiguë avec phénomènes intenses: température: 40°, pouls: 120. vomissements. contracture intense de la paroi, douleur dans la fosse iliaque droite et dans la fosse lombaire du même côté, facies péritonéal. Le 4^e jour, douleurs plus fortes dans la région lombaire et apparition d'une voussure avec œdème de la paroi. Etat général toujours grave. Le 5^e jour, incision par voie lombaire d'un abcès retro-cæcal. Amélioration graduelle, mais lente de l'état général. Longue suppuration.

On voit sur la courbe que nous publions que l'index opsonique est resté inférieur à la normale, tant que l'état du malade donnait des inquiétudes. Il se relève au moment où le malade entre en période d'amélioration franche, mais suppure encore abondamment. Il est ensuite revenu à la normale (courbé n° 3).



Observ. XVI. — Homme, 62 ans. Salle Nélaton, n° 6.

Entre au 3^e jour d'une attaque abdominale douloureuse, à symptômes assez bizarres. Le malade a ressenti une douleur brusque

dans son flanc gauche; actuellement encore la fosse iliaque droite paraît libre, mais la fosse iliaque gauche présente une voussure nette, avec contracture localisée de la paroi et sensation obtuse de masse profonde. L'attaque douloureuse s'est accompagnée de fièvre, de vomissements, de constipation. Le malade n'avait jusqu'alors présenté aucun signe pouvant faire penser à une tumeur intestinale. Le diagnostic hésite entre appendicite à siège anormal, perisigmoïdite ou abcès enkysté autour d'un néoplasme de l'S iliaque. En tout cas, péritonite enkystée. Sous l'influence de la glace et de la diète, les phénomènes rétrocedent; il reste un peu d'empâtement de la fosse iliaque gauche et de l'endolorissement. Le malade sort sans s'être fait opérer.

<i>Index opsonique</i> : 13 août: 0.82		Lencocytose: 6.500	
18	—	1.32	— 8.000
25	—	1.22	

Observ. XVII. — Fillette, 8 ans. Service d'enfants de l'Hôpital Saint-Louis.

Entre au 2^e jour d'une appendicite d'apparence grave. Il n'y a pas de fièvre, mais le pouls est filibrome, à 130, les douleurs abdominales sont intenses, nettement prédominantes à droite, la langue est sèche. Cependant, la souplesse du ventre en dehors de la fosse iliaque droite, fait temporiser. Au 5^e jour. l'état local est le même, l'état général paraît meilleur, les douleurs sont encore plus nettement localisées. L'amélioration se poursuit graduellement; le refroidissement est très lent.

<i>Index opsonique</i> : 16 septembre: 0.72		Lencocytose: 7.500	
19	—	1.12	— 8.000
27	—	1.92	
4 octobre		1.15	

Observ. XVIII. — Homme, 28 ans. Salle Cloquet.

Troisième attaque d'appendicite. Entre au 4^e jour de son attaque. Il n'a pas de fièvre, mais son état général paraît sérieux; le facies surtout est inquiétant. La palpation au point de Mac Burney provoque une douleur intense; la paroi est fortement contractée. On le met à la glace, en faisant des réserves sur la possibilité d'une intervention d'urgence dans la journée. Au bout de trois jours, l'amélioration est considérable; localement la fosse iliaque est encore très douloureuse et empâtée, mais l'état général

paraît excellent. Le malade est opéré dix jours après: gros appendice non adhérent.

Index opsonique: 13 septembre: 2.64 Lencocytose: 5.600

15 — 2.22

18 — 1.65

On voit qu'ici l'index opsonique était très élevé; il paraît s'être agi d'une endo-appendicite, avec une réaction générale inquiétante, tenant surtout à l'état nerveux du sujet.

Observ. XIX. — Garçon, 10 ans. (service d'enfants de l'Hôpital St-Louis).

2^e jour d'une appendicite aiguë classique; contracture de la paroi localisée à la fosse iliaque droite, vomissements, fièvre (39°). Constipation. Bon pouls; bon état général. Les jours suivants, amélioration graduelle, empatement sensible de la fosse iliaque droite. Lent refroidissement.

Index opsonique: 25 septembre: 0.94

28 — 1.65

2 octobre 1.43

Observ. XX. — Homme, 24 ans. salle Cloquet.

3^e jour d'une attaque d'appendicite de gravité moyenne T. 38° 7, pouls 104, contracture de la paroi, sensation de plastron dans la fosse iliaque. Glace et diète. Refroidissement normal.

Index opsonique: 13 septembre: 0.85

15 — 1.45

18 — 1.85

25 — 1.32

Observ. XXI. — Femme, 32 ans. Salle Denonvilliers.

Appendicite aiguë avec fièvre, vomissements, contracture de la paroi. Réaction locale assez intense. La fièvre cède au troisième jour. Refroidissement assez rapide. A l'opération, appendice gros avec peu d'adhérences.

Index opsonique: 18 septembre: 0.8

22 — 1.2

25 — 1.8

30 — 1.8(après opérat.)

Observ. XXII. — Femme, 28 ans. Salle Gosselin.

Appendicite aiguë, fièvre peu intense, 38°, mais vomissements, douleurs très violentes, contracture de la paroi. Les douleurs cèdent lentement, l'empâtement de la fosse iliaque est long à disparaître.

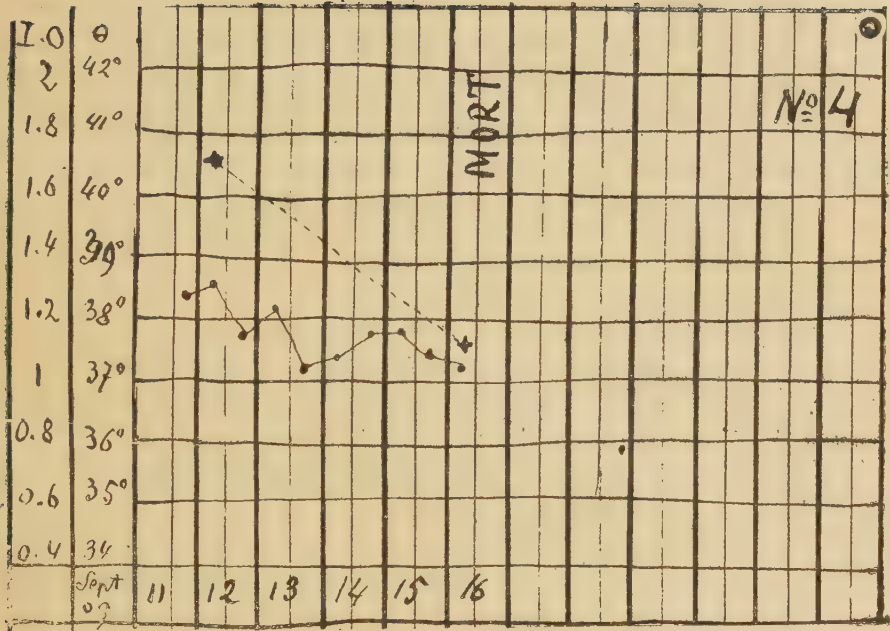
<i>Index opsonique:</i>	4 septembre:	1.2
	8 —	1.5
	12 —	1.5

— *Observ. XXIII.* — Femme, 34 ans. Salle Gosselin.

Appendicite aiguë avec fièvre peu élevée, vomissements, contracture de la paroi, localisation nette à droite. Glace et diète. Le 3^e jour de son entrée, le facies de la malade change, sa respiration devient anxieuse, le ventre se ballonne; pas de changement de température, le pouls est bien frappé. Le 4^e jour, pouls filiforme, la généralisation de la péritonite est évidente; l'état de la malade est trop bas pour l'intervention. Mort dans la matinée.

<i>Index opsonique:</i>	12 septembre:	1.72
	16 —	1.08 (quelques h. av. la mort.)

Nous regrettons de n'avoir pu faire que deux déterminations chez cette malade. La généralisation de sa péritonite a déterminé une chute de son index opsonique, chute qui devait être plus marquée la veille que le jour même de sa mort et qui aurait pu donner l'éveil. (courbe n° 4).



Observ. XXIV. — Homme, 22 ans. Salle Cloquet.

Appendicite aiguë de gravité moyenne, avec localisation nette des phénomènes douloureux du côté droit. Douleurs persistant assez longuement; à l'opération, 22 jours après son entrée, appendice fortement adhérent.

Index opsonique:	3	septembre:	3.75
	7	—	0.92
	12	—	1.32
	18	—	2.34
	30	—	1.12 (six jours après son opérat.)

D. — *Appendicites aiguës avec péritonite généralisée.* — Ce groupe ne contient que quatre observations, mais intéressantes à cause de la concordance notée dans leur opsonisation. Trois cas se sont terminés par la mort, un seul par la guérison. Tous ces cas se sont

accompagnés d'index opsoniques excessivement bas; le quatrième cas — celui qui a évolué vers la guérison — a vu son index se relever très lentement. Dans l'observ. XXV (chez un malade qui a été opéré et qui a survécu cinq jours à l'opération, celle-ci n'a fait ni baisser la température, ni relever l'index opsonique (voir la courbe).

Observ. XXV. Homme, de 18 ans. Salle Cloquet

Entre le troisième jour d'une attaque d'appendicite aiguë. Le malade a été purgé et lavementé chez lui. Le ventre est uniformément ballonné, excessivement douloureux au palper; un peu de matité dans la fosse iliaque droite. La langue est sèche; le facies anxieux; la respiration est très accélérée. T 41°, pouls 140. A l'intervention, décidée d'urgence, on tombe, par une incision iliaque droite, dans un abcès fétide; des anses intestinales couvertes de fausses membranes limitent — mais fort mal — l'abcès; une autre collection semble fuser du Douglas. Drainage. Sérum caféiné, huile camphrée.

Les jours suivants, l'état ne s'améliore pas. Le malade ne rend pas de gaz, continue à vomir. Le pouls reste à 120. Le malade meurt le 5^e jour. (courbe n° 5 a).

Observ. XXVI — Femme 34 ans. Salle Gosselin.

Entre avec tous les signes d'une péritonite généralisée: ventre ballonné, excessivement douloureux au palper, vomissements porracés, langue sèche, respiration haletante, pouls filiforme. La douleur du début a prédominé à droite.

Deux incisions, dans chacune des fosses iliaques montrent des anses violacées, couvertes par place de fausses membranes, baignant dans du pus libre. L'état de la malade ne se relève pas et elle meurt le surlendemain (voir courbe 5b)

Index opsonique: 13 septembre: 0.62 Leucocytose: 1.200
15 — 0.80

Observ. XXVII. — Garçon, 8 ans (service d'enfants de St-Louis)

Depuis la veille, vomissements incessants; ventre uniformément contracté, plus douloureux à droite. Facies très altérés. T. 40°. Pouls 140. On croit cependant pouvoir temporiser, mais les phénomènes s'aggravant, on décide dans la journée d'intervenir; on tombe sur une péritonite à pus libre, dans la cavité abdominale. Drainage bi-latéral; sérum et huile camphrée.

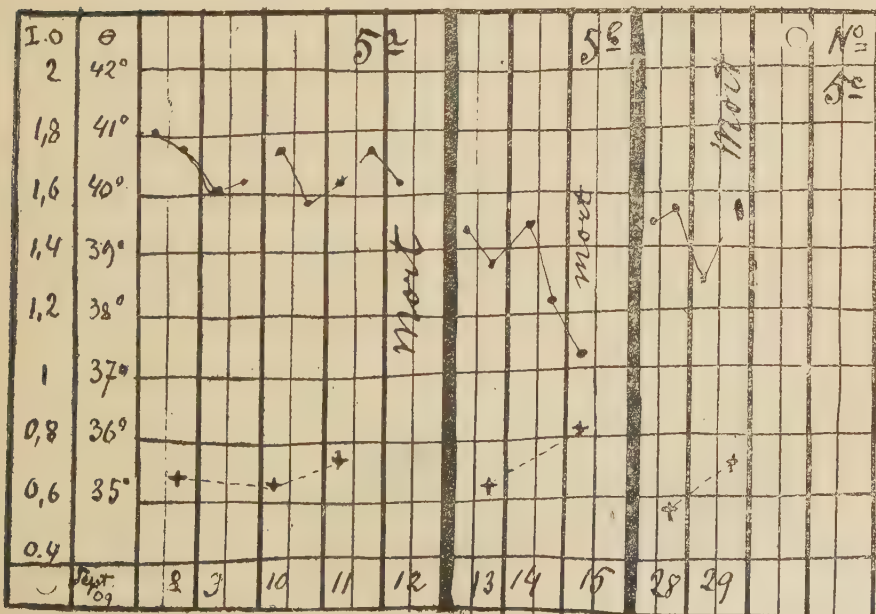
Contre toute attente, les jours suivants, l'état du petit malade se relève graduellement; selle le cinquième jour; la plaie suppure abondamment et sécrète un pus fétide, d'aspect fécaloïde. L'enfant est en voie de guérison.

<i>Index opsonique</i> :	16 septembre:	0.72	<i>Leucocytose</i> :	5.000
	19 —	0.82		13.000
	23 —	0.85		—
	27 —	1.25		—

Observ. XVIII. — Homme, 25 ans. Salle Cloquet.

Péritonite généralisée d'origine probablement appendiculaire, d'après les antécédents. Malade depuis deux jours. Actuellement, facies grippé, respiration anxieuse, langue sèche; vomissements porracés. T. 39° 8; pouls filiforme, incomptable. Mort le lendemain (voir courbe 5c).

<i>Index opsonique</i> :	28 septembre:	0.56
	29 —	0.72



E. — *Péritonite généralisée de cause inconnue.* —

Une observation seulement de péritonite généralisée ne semblant pas être d'origine appendiculaire et vraisemblablement d'origine génitale. Ici encore, index opsonique abaissé accompagnant un état général très bas et se relevant légèrement avant la mort.

Observ. XXIX. — Femme, 30 ans, salle Gosselin.

Amenée en pleine péritonite, dans un état subcomateux. On l'opère d'urgence: une incision médiane et deux latérales. Pus libre dans le ventre, venant peut-être plus abondamment du petit bassin. Drainage. Mort le lendemain.

Index opsonique: 28 août: 0.62

29 — 0.92

F. — *Contusions de l'abdomen.* — Nous aurions aimé avoir davantage d'observations de contusions abdominales; on sait combien le diagnostic d'intervention est souvent délicat dans ces cas et combien les signes cliniques sont souvent trompeurs. Nous aurions aimé trouver dans l'index opsonique une indication d'intervention ou non. Malheureusement, dans nos deux observations, nous avons trouvé un indice opsonique abaissé; or, la première s'est terminée par la guérison en quelques jours sans intervention; la deuxième présentait des lésions viscérales multiples et une péritonite commençante. De sorte que nous ne pouvons que réserver nos conclusions à ce sujet.

Observ. XXX. — Homme, 30 ans. Salle Cloquet.

Charretier ayant reçu un coup de pied de cheval dans l'abdomen. Amené une heure après l'accident. Contracture assez considérable de la paroi. C'est le seul signe clinique sur lequel on puisse baser une intervention; le pouls est bien frappé, la respi-

ration tranquille. Revu trois heures après, le malade présente le même état; on décide d'attendre. Guérison en trois jours.

Index opsonique: 26 juillet: 0.65

Observation XXXI. — Homme, 42 ans. Salle Cloquet.

Amené deux heures après avoir reçu un coup de brancard dans l'abdomen. Facies pâle, anxieux; contracture de la paroi abdominale. Pouls bien frappé. Deux heures après, la contracture paraît avoir augmenté, le facies est plus altéré; le pouls est bon. A l'opération, rupture de l'intestin grêle, avec issue de matières fécales, épanchement sanguin dans le mésocolon transverse. Le malade succombe le lendemain.

Index opsonique: 5 août: 0.75

G. — *Péritonite tuberculeuse.*

Observ. XXXII. — Fillette, 8 ans, (service d'enfants de Saint-Louis).

A présenté, à son entrée, des symptômes qui ont fait penser à l'appendicite; depuis, la péritonite tuberculeuse s'est nettement accusée. Nous avons recherché son index opsonique avec le colibacille et la bacille de Koch (les phénomènes intestinaux sont très accusés).

16 septembre: *Index opsonique coli*: 0.63

— — — *Koch*: 1.24

22 sept. (après opération). *Index coli*: 1.22

Si nous résumons ce que nous a appris notre recherche de l'index opsonique dans les cas d'appendicite accompagnée ou non de péritonite, nous croyons avoir le droit de formuler les conclusions suivantes:

Dans les appendicites aiguës, il existe au début une *période négative* avec index abaissé; lorsque l'évolution se fait vers l'enkystement et le refroidissement, l'index opsonique se relève graduellement (*période positive*) et dépasse largement la normale.

Au décours des appendicites, l'index tend à se rapprocher de la normale.

Dans les péritonites généralisées, l'index opsonique est toujours très bas. *L'abaissement subit de l'index opsonique doit faire craindre, au cours d'une appendicite, la tendance vers la généralisation de la péritonite.* Cette dernière conclusion ne pourrait être fondée sur le nombre — insuffisant — de nos observations. Mais elle cadre si bien avec ce que Milhit nous a appris en ce qui concerne l'évolution de l'index opsonique au cours des perforations intestinales dans la fièvre typhoïde que nous croyons pouvoir l'adopter. De façon constante, en effet, Milhit a vu dans tous les cas de perforations typhiques qu'il a eu à observer, une chute brusque de l'index opsonique se produire la veille même du jour où le malade faisait sa perforation. Tout permet de croire qu'il en est ainsi dans l'appendicite.

H. — *Salpingites aiguës avec pelvi-péritonite.* — Nous serons beaucoup plus bref en ce qui concerne l'évolution de l'index opsonique au cours des salpingo-ovarites et des pelvi-péritonites. L'intérêt pratique de cette recherche nous semble en effet, ici, beaucoup moindre; les symptômes cliniques permettent presque toujours de se rendre compte de la marche de l'affection, les surprises sont bien moins fréquentes, les dangers de rupture ou de généralisation d'une péritonite localisée bien moindres.

Nous avons recherché l'index opsonique dans *six cas de salpingite aiguë* accompagnée ou non de pelvi-

péritonite. Quatre de ces cas étaient consécutifs à une infection post-abortum assez rapprochée; les deux autres étaient des crises aiguës au cours d'une infection chronique. Dans les cas que nous avons pu observer dès le début, il y avait une *période négative* avec indice bas; mais très rapidement cet indice montait et dépassait de très loin la normale. Il restait élevé jusqu'au jour de l'opération, tout en se rapprochant un peu de l'unité.

Observ. XXXIII. — Femme, 35 ans. Salle Gosselin, n° 36.

Avortement de deux mois, un mois plus tôt. N'a jamais cessé de souffrir depuis. Depuis cinq jours, fièvre et douleurs extrêmement fortes.

Actuellement, la malade présente une grosse collection pelvienne faisant saillie dans le cul-de-sac de Douglas. T. 39°, pouls 120. Douleurs violentes localisées au petit bassin. On parle de colpotomie si l'état ne s'améliorait pas.

Au bout de quelques jours, rétrocession des phénomènes aigus, la masse pelvi-péritonéale paraît se résorber peu à peu; au bout d'un mois, il persiste deux grosses masses annexielles, mais elles paraissent assez libres et l'utérus est mobile. La malade est opérée à froid, six semaines après son entrée, d'une double salpingite adhérente.

Index opsonique: 25 juillet: 0.82

28 — 1.62

3 août 2.65

16 — 2.85

8 sept. 1.52

Observ. XXXIV. — Femme, 22 ans. Salle Denonvilliers.

Salpingite aiguë, avec forte réaction pelvi-péritonéale. La fièvre tombe au bout de trois jours de glace et de repos. La malade est opérée à froid, au bout de trois semaines, d'une annexite double.

Index opsonique: 25 juillet: 1.52

28 — 3.45

4 août 3.52

Observ. XXXV. — Femme, 38 ans. Salle Gosselin, n° 20.

Depuis trois jours, crise de pelvi-péritonite consécutive à une infection post-abortive datant de 3 ans et ayant déjà déterminé trois crises. Phénomènes douloureux nettement localisés aux organes pelviens, qui sont tous immobilisés dans une gangue inflammatoire. La fièvre oscille entre 38°5 et 39°2 pendant huit jours, sans céder à la glace, puis elle baisse aux environs de 37°. Au bout de trois semaines, reprise de la fièvre et des douleurs et recrudescence des signes physiques. La malade met plus de deux mois à refroidir. Elle n'est pas encore opérée.

Index opsonique: 15 août: 2.75

20 — 2.32

5 sept. 0.80 (coïncide avec rechute)

10 — 2.40

25 — 2.80

10 octob. 1.45

Observ. XXXVI. — F., 42 ans. Salle Gosselin.

A eu plusieurs accouchements, trois suivis de fièvre. Souffre du bas-ventre de façon habituelle. Depuis huit jours, augmentation des douleurs, fièvre et vomissements depuis deux jours. Grosse masse pelvi-péritonéale avec limites peu nettes entre l'utérus et les annexes.

Refroidit très lentement. A l'opération, poche salpingienne suppurée à droite, très fortes adhérences à gauche.

Index opsonique: 15 août: 1.45

20 — 3.56

25 — 2.24

Observ. XXXVII. — F., 19 ans. Salle Gosselin.

Fausse couche provoquée il y a deux mois. N'a pas été bien portante depuis. Fièvre depuis trois jours; ventre ballonné, quelques vomissements T. 39°, pouls 110.

Au toucher, grosse masse pelvienne à limites peu nettes, très douloureux. A la glace et au repos, les phénomènes inflammatoires cèdent assez rapidement. Au bout de 3 semaines, on distingue une grosse salpingite droite; le reste du petit bassin paraît assez libre. La malade sort sans se faire opérer.

Index opsonique: 25 juillet: 0.85

28 — 2.34

5 août 2.65

Observ. XXXIII. — F., 25 ans. Salle Denonvilliers.

A la suite d'un traitement médical en ville pour leucorrhée (?) a eu, il y a deux jours, un violent frisson, suivi de douleurs abdominales, de fièvre et de vomissements. Actuellement, présente le tableau d'une pelvi-péritonite aiguë. Pouls 120. T. 39°5.

La fièvre dure deux jours, puis les phénomènes locaux s'amènent également, il persiste une annexite double. La malade est opérée un mois après son entrée d'une double salpingite adhérente.

<i>Index opsonique:</i> 28 juillet: 0.92		
2 août	1.82	
8 —	2.35	

Observ. XXXIV. — F., 34 ans. Pavillon Cruveilhier.

En traitement depuis un mois pour une salpingite double, fait subitement une nouvelle poussée fébrile, avec recrudescence des phénomènes locaux. La poussée nouvelle coïncide avec une chute de l'index, qui remonte ensuite. —

<i>Index opsonique:</i> 28 juillet: 2.34 (salpingite refroidie)		
2 août	0.85	(à fait la veille 39°5)
6 —	1.35	
12 —	2.45	

En somme, on voit que l'on pourrait décrire à l'évolution de l'index opsonique au cours des salpingites, une phase négative, coïncidant avec les signes aigus du début, puis une phase positive, où l'index est très élevé. Dans quelques examens-isolés, que nous ne rapportons pas ici, nous avons trouvé des index de 6 et 8. L'abaissement subit de l'index semble encore ici accompagner une rechute, c'est-à-dire une nouvelle inoculation toxique.

I. — Enfin, nous avons recherché l'index opsonique dans 4 cas de salpingite chronique, attendant leur tour d'opération. Chez toutes, nous avons trouvé un index opsonique supérieur à la normale avec le streptocoque,

mais pas aussi élevé qu'à la période positive des sal-pirgites aiguës. Le même index s'écartait de très peu de la normale avec le gonocoque. Nous ne pouvons, évidemment, tirer aucune conclusion ferme de ce petit nombre de cas; nous croyons cependant pouvoir dire que si l'on avait occasion de rechercher le pouvoir op-sonique des malades à opérer, on devrait s'abstenir d'opérer en cas d'index trop faible.

CHAPITRE IX

LA THÉRAPEUTIQUE OPSONISANTE. SES APPLICATIONS EN CHIRURGIE.

Il est assez remarquable qu'alors qu'en France les travaux sur les opsonines avaient surtout un caractère doctrinal ou clinique, l'immense majorité des innombrables articles publiés sur les opsonines dans les pays de langue anglaise porte surtout sur le côté thérapeutique de la question. C'est à ce côté également de sa méthode, que Wright lui-même attache le plus d'importance et cependant, nous sommes bien obligé d'avouer que c'est là le côté le moins original de son œuvre, celui aussi auquel le reste de la méthode est le moins lié. Nous verrons, en effet, cette méthode thérapeutique évoluer peu à peu, se débarrasser tout d'abord du contrôle de l'index opsonique, puis de la nécessité de préparer le vaccin avec le microbe même dont le malade est porteur, devenir, en fin de compte, la simple bactériothérapie à l'aide de cultures stérilisées, telle que la préconisaient déjà, il y a quelque

vingt ans, Ferran et Haffkine. Les travaux publiés jusqu'à ce jour sur les applications de la méthode opsonique en chirurgie présentent tous à un tel point ce caractère thérapeutique, qu'il nous a paru utile d'exposer tout d'abord les principes de la thérapeutique opsonisante, avant de passer en revue les points de la chirurgie qui ont été étudiés à la lumière de la méthode opsonique.

Principes de la méthode de thérapeutique opsonisante. — La méthode opsonisante consiste à introduire dans l'organisme des *vaccins*, c'est-à-dire pour Wright des substances qui, introduites dans l'organisme, provoquent la formation des substances protectrices, les opsonines. En principe, on doit préparer ces vaccins en partant des microbes provenant du sujet à vacciner. Cultivés sur gélose, les microbes sont tués, au bout de 24 heures, par la chaleur à 60 degrés pendant une demi-heure. Avec ces microbes morts on prépare une émulsion, et c'est le dosage de cette émulsion qui est la partie la plus originale de la technique de Wright. Pour ce faire, on mélange un volume déterminé de sang avec un volume déterminé de l'émulsion, on étale sur lame quelques gouttes du mélange, et après coloration, on compte les hématies et les microbes contenus dans plusieurs champs microscopiques. Le rapport des deux chiffres est égal au rapport entre le nombre connu d'hématies contenues dans un millimètre cube de sang et le nombre X de bactéries contenues dans le

même volume d'émulsion. Le chiffre X est donc facile à déduire et avec cette émulsion mère on peut alors préparer des ampoules contenant un nombre connu de microbes. D'autres auteurs dosent les vaccins en pesant les bacilles morts et en diluant ensuite l'émulsion première contenant un poids connu.

L'introduction du vaccin dans l'organisme donne lieu, tout d'abord et de façon assez constante, à une chute de l'index opsonique. C'est la *phase négative*, à laquelle succède bientôt une élévation notable et permanente de l'index, *phase positive*. Wright recommande d'ailleurs de bien choisir le moment de l'inoculation; si l'on inocule en pleine période négative de l'affection, les effets s'accumulent, la dépression de l'index s'accroît et persiste. Il faut choisir une période positive, c'est-à-dire, à index élevé, ou le moment lorsque celui-ci présente une tendance à baisser.

La vogue de la thérapeutique bactérienne dans les pays de langue anglaise est extraordinaire et il n'est presque pas de numéro de journal médical anglais, de réunion de société médicale anglaise où on ne parle de bactériothérapie. Celle-ci a été appliquée à presque tous les domaines de la chirurgie, à la fois comme curative et comme préventive des infections. Pour entrer dans la pratique courante, il a fallu d'ailleurs qu'elle se dépouille de l'attirail scientifique qui l'aurait rendue impraticable au commun des médecins. Ainsi, le vaccin n'est plus guère que rarement préparé avec le microbe provenant du malade; les laboratoires fournissent des vaccins de « stock » pour toutes les espè-

ces usuelles de bactéries. De même, le contrôle de l'index opsonique est déclaré inutile dans la plupart des cas, et on se base uniquement sur les symptômes cliniques pour régler les doses et le moment des inoculations. C'est donc la méthode déjà ancienne de la bactériothérapie, renouvelée peut-être par quelques indications plus précises et des dosages plus rigoureux.

Tuberculose. — C'est sur le traitement opsonique de la tuberculose, et plus spécialement de la tuberculose chirurgicale, qu'ont porté plus spécialement les efforts des « opsonisateurs ». Cette question a fait l'objet, en France, d'un rapport de M. Jousset à la Société d'Etudes scientifiques sur la tuberculose (1907). Comment évolue tout d'abord l'index opsonique dans cette affection? Pour Wright, pour Bulloch le pouvoir opsonique normal oscillerait autour de l'unité; une *diminution* plusieurs fois constatée de l'index sera preuve d'une affection tuberculeuse *circonscrite* ou *latente*. C'est le cas pour les tuberculoses chirurgicales, non compliquées de lésions pulmonaires. Par contre, dans les tuberculoses pulmonaires en évolution active, l'index présente des oscillations notables. Au point de vue *pronostique*, une courbe stable indique une tendance à l'enkystement, à l'arrêt; une courbe irrégulière indique une tuberculose en pleine activité. Au point de vue thérapeutique, Wright usa comme vaccin, de la nouvelle tuberculine de Koch. Les résultats obtenus pour

les tuberculoses chirurgicales sont très bons; ils sont infiniment inférieurs en ce qui concerne les tuberculoses pulmonaires. *Wolfsohn* a traité sept cas de tuberculose chirurgicale (coxalgie, péritonite tuberculeuse, adénites cervicales) par cette méthode; voici comment il prépare son vaccin. Il émulsionne cinq milligrammes de tuberculine dans 1 cc. d'eau physiologique, il stérilise l'émulsion pendant une heure, à 60 degrés; puis il la dilue dans l'eau salée jusqu'à ce qu'une seringue de Pravaz contienne un cinq-millième de mgr. de tuberculine. Mais cette dose est encore très forte et la dose initiale doit être de un vingt-millième de mgr. Il lui a semblé obtenir une cicatrisation plus rapide des fistules bacillaires; on peut très bien se passer du contrôle opsonique.

Thomson Walker a traité par la tuberculine un certain nombre de cas de *tuberculose génito-urinaire*. Les résultats lui paraissent bons dans la tuberculose génitale et dans la tuberculose vésicale primitive. Dans la tuberculose rénale et réno-vésicale, la tuberculine n'intervient qu'à titre de traitement complémentaire après une opération. Les doses employées sont assez forte de un deux-millième de mgr. à $1/4$ ou même $1/2$; on les pratique à intervalles éloignés de quinze jours ou un mois et l'on diminue la dose, lorsque l'injection précédente a provoqué une réaction fébrile trop forte.

Au point de vue de la technique de la recherche de l'index opsonique, notons qu'on ne peut cultiver le bacille de Koch sur gélose; il faudra, pour faire une

émulsion de bacilles prélever sur une culture sur pomme de terre, une parcelle de la culture, la triturer au mortier d'agate et diluer largement d'eau salée; il est quelquefois difficile d'obtenir une émulsion homogène, sans grumeaux. La coloration des préparations se fait au Ziehl phéniqué à chaud; on peut décolorer par l'acide nitrique et recolorer au bleu de méthylène; on obtient ainsi de fort jolies préparations avec les bacilles — en rouge — bien isolés et bien englobés dans les polynucléaires.

En résumé, la méthode de Wright, en matière de tuberculose chirurgicale, paraît présenter un certain *intérêt pronostique*, à condition qu'on fasse des déterminations en série; au point de vue thérapeutique, elle n'a, en fin de compte, rien innové: elle réussit là où tout peut réussir.

Staphylococcie. — Les succès les plus brillants de la méthode thérapeutique opsonisante ont été obtenus dans les cas de staphylococcie rebelle et récidivante, et c'est là aussi qu'elle paraît le plus facile à appliquer. Il s'agit, dans la plupart des cas de furonculose rebelle ou d'acné durant, dans certaines observations, depuis des années et guéri en trois ou quatre mois par des injections à intervalles éloignés de vaccin staphylococcique. *Wolfsohn*, à la clinique de Kuttner, a traité 16 cas de staphylococcie par des injections de cultures de staphylocoque préparées en partant du microbe du

malade. La dose initiale, pour la staphylocoque, est de 15 millions de bactéries environ ; on monte jusqu'à 50. Les résultats ont été bons dans tous les cas d'infection localisée. Par contre, sur trois cas d'ostéomyélite à staphylocoque, deux sont morts malgré le traitement. Une observation assez intéressante, parce qu'elle jette un certain jour sur la spécificité des opsonines, est celle d'Abelmann. Il s'agit d'un cas de furonculose rebelle traitée sans résultat depuis six mois. On retire d'un des furoncles un staphylocoque qui sert à préparer un vaccin ; l'amélioration est notable, l'index opsonique vis-à-vis du staphylocoque s'élève mais la guérison n'est cependant pas complète. On a alors l'idée de retirer par pression d'une pustule d'acné au début un bacille de nature mal déterminée, qui est à son tour cultivé et injecté. Ces injections élèvent l'index opsonique vis-à-vis de ce bacille, mais n'ont aucune influence sur l'index vis-à-vis du staphylocoque. Les injections sont faites alors avec un mélange des deux vaccins et la jeune fille guérit rapidement. On conçoit facilement que des observations pareilles, si elles étaient répétées et scrupuleusement prises, auraient, au point de vue doctrinal, la valeur d'une expérience.

Quoi qu'il en soit, le traitement de la staphylococcie paraît être, pour le moment, le triomphe de la méthode de Wright. Nous avons vu cependant ce qu'il fallait en penser, dès qu'il s'agissait d'une infection sanguine.

Streptococcies. — Les observations de streptococcies

sont déjà moins fréquentes que celles de staphylococcies. Dans certains cas de phlegmon grave des membres (J. Ohlmacher), dans quelques cas d'infection puerpérale (A. Ohlmacher), dans l'érysipèle, le traitement opsonique aurait donné de bons résultats. L'indice opsonique dans ces diverses maladies est toujours bas au début, puis se relève au moment de la guérison pour atteindre des chiffres très élevés. C'est ce que nous avons également constaté pour les salpingo-ovarites. Pour le traitement on se sert tantôt du streptocoque isolé du pus ou des sécrétions utérines du sujet, tantôt (Ritchie, Ohlmacher) de vaccins préparés à l'avance; les résultats ne paraissent pas notablement différer. Dans un cas d'infection sanguine à streptocoque à la suite d'une piqûre anatomique qui est venu à notre connaissance, l'injection de vaccin préparé avec le streptocoque même — d'ailleurs peu virulent — du jeune malade n'a eu aucun effet; mais la valeur pronostique de la méthode opsonique ne s'est pas démentie: la veille de la mort, le sérum marquait un index opsonique de 0.25.

Donc ici encore, les vaccins agissent bien sur les cas d'infection localisés; dans les cas d'infection généralisée — où a priori pourtant leur action devrait être encore plus puissante — ils restent sans effet et nous croyons même qu'ils pourraient être dangereux.

GONOCOCCIE. — La vaccinothérapie anti-gonococcique est en très grande vogue en Angleterre et en Amé-

rique. En France, elle a été tentée par M. Mauté, depuis plus d'un an et elle a été essayée par M. Dieulafoy sur quatre cas de gonococcie généralisée. Parmi les multiples travaux parus sur la question, nous analyserons celui de MM. *Eyre et Stewart* (Lancet, juillet 1909). Ces auteurs ont traité par la méthode de Wright 53 malades se répartissant ainsi : 1 septicémie à gonocoques, 14 blennorragies aiguës simples, 5 blennorrhées chroniques, 33 blennorragies compliquées d'orchite ou d'arthrite.

Ils isolaient le gonocoque du pus urétral et le cultivaient sur gélose sanglante. Les émulsions numérees et stérilisées sont réparties dans des ampoules et additionnées de 0 gr. 85 de tricrésol. Dans la *blennorragie aiguë* la dose initiale est de 5 millions — il se produit une augmentation nette de l'écoulement et des douleurs durant quarante-huit heures, puis pendant quatre jours l'état s'améliore; au bout de ce temps l'écoulement reparait et il faut faire une nouvelle injection. Le traitement est assez long; les auteurs conseillent de commencer par les petites doses. Dans la *blennorragie chronique*, les résultats sont bons chaque fois qu'il n'y a pas d'infection secondaire (cela limite singulièrement les indications). Dans la *blennorragie compliquée*, il faut être prudent, les fortes doses provoquent des périodes négatives excessivement pénibles; il faut injecter de petites doses tous les trois ou cinq jours. En somme les auteurs considèrent le vaccin antigonococcique comme une bonne méthode de traitement; ce vac-

cin peut être autogène, ou être préparé d'avance; en ce cas, il doit être polyvalent (préparé avec plusieurs races de gonocoques).

Autres applications. — Dans les très nombreuses publications anglaises nous relevons nombre d'autres applications chirurgicales de la méthode de Wright, des cas de *pyélonéphrite* et *pyonéphrose* guéris sans opération par le vaccin préparé avec le coli-bacille retiré des urines même du malade (Ohlmacher, voir aussi Lancet, sept. 1909); des *ophtalmies gonococciques*, des *conjunctivites* à bacille de Morax, si rebelles d'habitude, guéries en trois semaines par 2 à 3 injections de 100 millions de bacilles (Allen), des *otorrhées* chroniques (Ohlmacher).

Enfin, pour terminer, notons le rôle *prophylactique* qu'on voudrait faire jouer aux injections de vaccins microbiens. *Ritchie* injecte du vaccin antistreptococcique dans tous les cas de plaie grave. D'autres auteurs (*Guido Lerda*) ont proposé d'en faire indistinctement, à tous les opérés, lorsqu'on ne pourra être absolument sûr de son asepsie (et quand donc peut-on être absolument sûr?). M. Tuffier, dans son rapport sur les soins pré-opératoires au dernier Congrès de Chirurgie, dit n'avoir retiré aucun bon effet préventif des injections faites suivant la méthode Wright.

Pour résumer notre travail sur les opsonines en chirurgie, nous dirons que le côté thérapeutique de la méthode opsonique nous paraît moins important que sa

valeur pronostique. Nous nous trouvons en face d'une méthode difficile et de maniement délicat, mais dont les indications peuvent très-utilement seconder parfois l'examen clinique et permettre de *prévoir* — et, parfois, prévoir c'est guérir.

Mais le temps nous semble encore loin où, suivant l'expression du créateur de la méthode, les médecins et les chirurgiens auront déposé toutes leurs vieilles armes et ne seront plus que des « immunisateurs ».

CONCLUSIONS.

1° La méthode de Bordet est une méthode de diagnostic générale, basée sur la formation dans l'organisme d'anticorps spécifiques répondant aux agents d'infection ou d'intoxication.

2°) A l'heure actuelle, son application la plus heureuse à la chirurgie a été le diagnostic de l'échinococose par la présence dans le sérum des individus suspects, d'anticorps hydatiques. La séro-réaction de la syphilis, de la streptococcie, de la gonococcie, des mycoses semble devoir rendre des services moins évidents.

3°) L'étude à peine ébauchée d'autres substances solubles se trouvant dans le sérum de certains malades, (antitrypsines, hémolysines, etc.) semble promettre, au point de vue chirurgical, des résultats intéressants.

4°) La méthode opsonique paraît pouvoir donner, jusqu'à un certain point, la mesure de la résistance de l'organisme à une infection donnée, en ce qui concerne au moins un des facteurs de cette résistance, la phagocytose.

5°) Dans les appendicites et les péritonites, un in-

dex opsonique abaissé accompagne les cas graves; l'évolution de cet index permet, dans une certaine mesure, de suivre la lutte de l'organisme et de prévoir la victoire ou la défaite de ses forces défensives.

6°) La thérapeutique opsonisante ne paraît pas devoir, en chirurgie, donner tout ce qu'espérait ses promoteurs.

Vu et approuvé,

Le Président de Thèse,

SEGOND.

Vu : Le Doyen,

LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'avons mentionné, dans notre bibliographie, que ce qui concerne les *applications chirurgicales* des diverses méthodes de laboratoire étudiées. Au début de la bibliographie de chaque chapitre, nous indiquerons les sources où l'on trouvera une bibliographie plus complète et plus générale des questions traitées.

RÉACTION DE BORDET ET ÉPREUVE DE WEINBERG

BORDET. — Annales de l'Institut Pasteur, 1899 et 1901.

ARMAND-DELILLE. — Anticorps, antigènes et déviation du complément. Masson, Paris.

GENGOU. — Fixation du complément et applications. Revue d'Hygiène et de Police Sanitaire, septembre 1909 (*revue générale*).

GHEDINI. — Recherches sur le sérum sanguin. Gazzetta degli ospedali et delle cliniche, déc. 1906, janv. 1907, avril 1907.

LAUBRY et PARVU. — Soc. médicale des Hôpitaux, déc. 1908.

WEINBERG et PARVU. — Comptes-Rendus, Société de Biologie, déc. 1908.

WEINBERG et BOLDIN. — Comptes-Rendus, Société de Biologie, 23 janv. 1908.

WEINBERG. — Valeur comparée du précipito-diagnostic et de la déviation du complément en vue du diagnostic de l'échinococcose. (C.-R. Soc. de Biologie, 23 janv. 1908).

- WEINBERG. — Recherche des anticorps spécifiques chez les anciens porteurs de kyste hydatique. (C.-R. Soc. de Biologie, 27 mars 1909).
- LEJARS et PARVU. — Réaction de fixation dans le diagnostic du kyste hydatique. (Bulletin et Mém. Soc. de Chirurgie, 24 mars 1909).
- LEJARS et PARVU. — Nouveaux documents sur la réaction de fixation dans les kystes hydatiques. (Soc. de Chirurgie, 7 juillet 1909).
- APPHATIE et LORENTZ. — Sur l'existence d'anticorps spécifiques dans l'hydatidose et son application au diagnostic. (Tribune médicale, avril 1909, p. 229).
- PARVU. — Simplification de la méthode du séro-diagnostic. (C.-R. Société de Biologie, mai 1909).
- WEINBERG. — Séro-diagnostic de l'échinococcose. Annales de l'Institut-Pasteur, juin 1909.
- DURAND. — Diagnostic de l'Echinococcose. Importance de l'épreuve de Weinberg, thèse de juillet 1909, Paris.
- PAISSEAU et TIXIER. — Diagnostic de l'échinococcose par la réaction de fixation. Ses causes d'erreur. (Presse médicale, oct. 1909).
- KREUTER. — Séro-réaction dans l'échinococcose. (Munchener Medizinische Wochenschrift, septembre 1909).
- Y. ROSELLO. — Les anticorps hydatiques (Presse médicale, août 1909).

RÉACTION DE WASSERMANN

- JOLTRAIN. — Le séro-diagnostic de la syphilis: (Annales des Maladies vénériennes, août 1909). (Revue générale bibliographie très complète).
- WOLFSOHN. — Application du séro-diagnostic à la chirurgie pratique. (Berliner Klin. Wochenschrift mars 1909, p. 446).
- ARAPOFF. — Réaction hémolytique de Bordet en clinique chirurgicale. (Rousski chirourgitcheski Archiv. janvier 1909) (en russe).
- KAREWSKI. — Importance de la réaction de Wassermann en chirurgie. (Berliner Klin. Wochenschrift 6 janvier 1908)

AUTRES APPLICATIONS DE LA MÉTHODE DE BORDET

- ARMAND-DELILLE. — Déviation du complément à la tuberculine et cuti-réaction. (C. R. Soc. Biologie mai 1909).
- SIMON et HANS. — Recherche des anticorps dans le sérum des tuberculeux (C.-R. Soc. Biologie mai 1909).
- SLATNEANU et DANIELOPOULO. — Présence du fixateur dans les exsudats pleuraux et péritonéaux. (Ibid.)
- MARMOREK. — Diagnostic de la tuberculose par la méthode de déviation du complément. (Presse médicale, janv. 1909)
- MARIANO CASTEX. — Anticorps et streptocoques (C.-R. Soc. Biol. 1909)
- TEAGUE et TORRY. — Déviation du complément dans les gonococies. (Journal of. med. researches 1907 pp. 223-237)
- MULLER. — Déviation du complément et gonocoques. (C.-R. du Congrès International de Dermatologie de 1908).
- JOSSET-MOURE. — Sporo-agglutination et réaction de fixation dans la sporotrichose. (Bull. et Meim Société Médicale des Hôpitaux, déc. 1908).
- WIDDAL et JOLTRAIN. — Id. (Bulletin et Mém. de la Soc. Médicale des Hôpitaux, nov. 1908)
- BRISSAUD, GOUGEROT et GY. — (Id. ibid. 20 nov. 1908).
- WIDAL et ABRAMI. — Séro-diagnostic de la sporotrichose par la sporogglutination. (Soc. Méd. des Hôpitaux juin 1908).
- CARAVEN et GOUGEROT. — Mycose nouvelle L'Hémisporose. (C.-R. Société de Biologie mars 1909)
- AUVRAY. — A propos d'une nouvelle mycose. (Bull. et Mém. Soc. de Chirurgie mai 1909).

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU CANCER

- KELLING. — Hémolysines dans les tumeurs malignes. (Archiv. für Klin. Chirurgie 1906. Bd. 80, Heft I)
- CRILE. — Hémolysines dans le sérum des cancéreux. (N.-Y. Medical Record mai 1908)
- (The American J. of obstetrics and Diseases of Women déc. 1908)
- JANERVAY. — La réaction du sérum dans le cancer. (Annals of surgery janv. 1909.)
- MULLER et PEISER. — Nouvelles idées sur le traitement des suppurations. Münchener Medizische Wochenschrift 1908)

- MARCUS. — Technique de la recherche de l'index antitryptique. (Berliner Klin. Wochenschrift avril 1908)
- BRIEGER et TREBING. — Antitrypsine et cancer. (Berliner Klin. Wochenschrift juin 1908, juillet 1908).
- JOHANNES WITTE. — Diagnostic biologique du cancer. (Berliner Klin. Wochenschrift 1909 p. 1214)
- WEINBERG. — Recherches sur le cancer. (C.-R. Soc. de Biologie oct. et nov. 1909)
- LANDAIS. — Berliner Klin. Wochenschrift 8 mars 1909.(index antitryptique dans les tumeurs).
- LAUNOY. — C.-R. Soc. Biol. mai 1909. Pouvoir antitryptique du sérum caucéux.
- SAMPIETRO. — (Annali. Ig. Sperimentali 1908 p.657). Déviation du complément dans les tumeurs malignes.
- SPIRO LIVIERATO. — Recherches biologiques sur le cancer de l'estomac. (Berliner Klin. Wochenschrift 1909 p. 785)

OPSONINES EN CHIRURGIE

- MILHIT. — Les opsonines. Thèse de Paris, février 1909.
- GAULTIER. — Les opsonines et la thérapeutique opsonisante. in « Actualités Médicales ». (J. B. Baillière, Paris).
- GRAY. — Vaccin treatment in surgery. Edinb. Med. Journal. 1908.
- MAIocchi. — Applications pratiques des opsonines en chirurgie. La clinica chirurgica. Milan, 1908 (Nous n'avons pu nous le procurer)
- ABELMANN. — Spécificité des opsonines. (Munch. Mediz. Wochenschrift 1908 p. 506-511).
- MUNCH. — Recherches d'index opsonique. (1 cas d'infection puerpérale) Munch. Mediz. Wochenschrift 1908 p. 496-527)
- SCHOTTMULLER et MUNCH. — Les opsonines comme moyen de différenciation en bactériologie. (Munch. Mediz. Wochenschrift 1908 p. 433) (un cas d'appendicite).
- OGILVIE. — L'index opsonique en chirurgie orthopédique. (Journal of. Am. Med. Assoc. Chicago 1908)
- WOLFSOHN. — Vaccinothérapie en chirurgie. (Berliner Klin. Wochenschrift 1909 p. 1017)
- THOMSON WALKER. — Traitement opsonique de la tuberculose génito-urinaire. (The Practitioner, mai 1908)

- COLLIER. — Les opsonines en chirurgie. (*The Practitioner*, mai 1908)
- ALLEN. — Les opsonines en ophtalmologie. (*The Practitioner*, mai 1908)
- GUIDO LERDA. — La prophylaxie de l'infection chirurgicale, par l'immunisation préventive. (*giornale R. Acad. Med. Turin*)
- POGGENPOHL. — Indice opsonique chez cobayes tuberculeux (*C. R. Soc. de Biologie* juillet 1909)
- J. OHLMACHER. — Quelques cas d'infection aigüe ou chronique traités par la méthode de Wright. (*American J. of. surgery* 1907 n°12.
- RITCHIE. — Bactériothérapie. (*Edinb. Med. Journal* 1908 p. 295)
- WEINSTEIN. — Opsonines. Valeur diagnostique. (10 cas d'endocervicite catarrhale traités par pneumocoque. (*Rousski Vrach* 1908 n° 6) (en russe).
- TURBAN. — Signification pratique de l'index opsonique dans la tuberculose (*Munch. Mediz. Wochenschrift* 1908 p. 1993)
- EYRE et STEWART. — Traitement de l'infection gonococcique par les vaccins. (*Lancet*, juillet 1909).

Consulter encore au point de vue de la thérapeutique opsonisante et de ses résultats, les collections du *Lancet* et du *British medical Journal* de 1908 et 1909.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.

CHAPITRE I. — La réaction hémolytique de Bordet-Gengou. Ses principes. Sa technique générale.....	p. 14.
CHAPITRE II. — Le diagnostic de l'échinococcose par la réaction de Bordet	p. 23
CHAPITRE III. — Réaction de Bordet dans la syphilis. Réaction de Wassermann. Ses applications chirurgicales	p. 32
CHAPITRE IV. — La réaction de Bordet dans quelques autres affections chirurgicales	p. 49.
CHAPITRE V. — Antitrypsines. Hémolysines. Le diagnostic biologique du cancer	p. 55.
CHAPITRE VI. — Etude générale des opsonines	p. 63.
CHAPITRE VII.—Technique de la mesure de l'index opsonique,	p.71.
CHAPITRE VIII. — Les opsonines dans les appendicites, les péritonites et les péritonites généralisées, p.	81
CHAPITRE IX. — La thérapeutique opsonisante. Ses applications en chirurgie	p. 105.
CONCLUSIONS	p. 117

